

BENZOOXAZEPINE COMPOUND

Patent number: JP2002080468
Publication date: 2002-03-19
Inventor: KORI MASAKI; MIKI TAKASHI; NISHIMOTO MASAYUKI; TOZAWA RYUICHI
Applicant: TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD
Classification:
- **international:** C07D267/14; A61K31/553; A61P3/06; A61P43/00;
C07D413/12; C07D417/12
- **european:**
Application number: JP20010189417 20010622
Priority number(s): JP20000190253 20000623; JP20010189417 20010622

[Report a data error here](#)**Abstract of JP2002080468**

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a compound useful for preventing or treating hyperlipemia having cholesterol and triglyceride lowering effects. **SOLUTION:** A compound expressed by the formula [I] [wherein, R1 is a 3-carboxypropyl group or a 1-carboxyethyl group, or a (substituted) 3-6C normal alkyl-sulfonyl group, (carboxy-(5-7C) cycloalkyl)-(1-3C) alkyl group, (carboxyfuryl)-alkyl group, carboxy-(6-10C) aryl group, (carboxy-(2-3C) alkyl)-(6-10C) aryl group or (carboxy-(1-3C) alkyl)-(7-14C) aralkyl group; R2 is a (substituted with an alkanoyloxy group and/or hydroxyl) 3-6C alkyl group; R3 is a lower alkyl; W is a halogen atom; and when R1 is 4- carboxycyclohexylmethyl group or carboxyphenyl group, R2 is a 3-6C alkyl group having an alkanoyloxy group and/or hydroxyl] or its salt.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)日本特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-80468

(P2002-80468A)

(43)公開日 平成14年3月19日 (2002.3.19)

(51)Int.Cl.
C 07 D 267/14
A 61 K 31/553
A 61 P 3/06
43/00
C 07 D 413/12

識別記号
C 07 D 267/14
A 61 K 31/553
A 61 P 3/06
43/00
C 07 D 413/12

F I
C 07 D 267/14
A 61 K 31/553
A 61 P 3/06
43/00
C 07 D 413/12

デマコード* (参考)
4 C 056
4 C 063
4 C 086

審査請求 未請求 請求項の数33 O.L (全173頁) 最終頁に統く

(21)出願番号 特願2001-189417(P2001-189417)
(22)出願日 平成13年6月22日 (2001.6.22)
(31)優先権主張番号 特願2000-190253(P2000-190253)
(32)優先日 平成12年6月23日 (2000.6.23)
(33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000002934
武田薬品工業株式会社
大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(72)発明者 郡 正城
兵庫県神戸市西区竹の台5丁目15番7号
(72)発明者 三木 隆
大阪府大阪市阿倍野区阪南町2丁目1番地
7-502号
(72)発明者 西本 誠之
大阪府池田市五月丘5丁目1番3号 武田
薬品五月丘寮内
(74)代理人 100062144
弁理士 青山 蔦 (外2名)

最終頁に統く

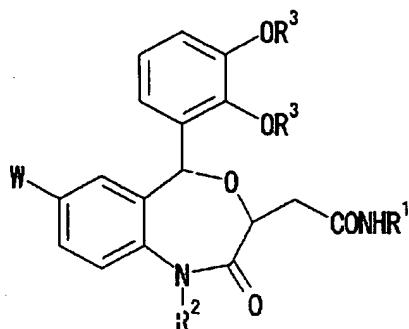
(54)【発明の名称】ベンゾオキサゼビン化合物

(57)【要約】

【課題】高脂血症の予防または治療に有用なコレステロール低下作用及びトリグリセライド低下作用を有する化合物。

【解決手段】式 [I]

【化1】



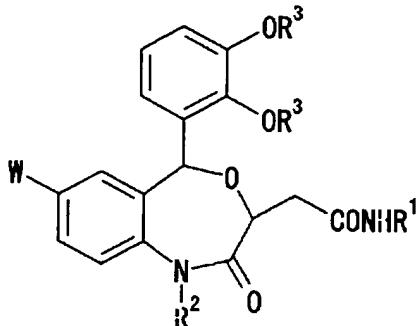
5-7シクロアルキル) -C₁₋₃アルキル基、(カルボキシフリル) -アルキル基、カルボキシ-C₆₋₁₀アリール基、(カルボキシ-C₂₋₃アルキル) -C₆₋₁₀アリール基または(カルボキシ-C₁₋₃アルキル) -C₇₋₁₄アラルキル基を示し、R²はアルカノイルオキシ基および/または水酸基で置換されていてもよいC₃₋₆アルキル基を、R³は低級アルキル基を、Wはハロゲン原子を示す(但し、R¹が4-カルボキシシクロヘキシルメチル基またはカルボキシフェニル基のとき、R²はアルカノイルオキシ基および/または水酸基を有するC₃₋₆アルキル基を示す)]で表される化合物またはその塩。

〔式中、R¹は3-カルボキシプロピル基、1-カルボキシエチル基、それぞれ置換基を有していてもよいC₃₋₆直鎖アルキルスルホニル基、(カルボキシ-C

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式〔I〕

【化1】



〔式中、R¹ は置換基を有していてもよい1-カルボキシエチル基、置換基を有していてもよいカルボキシ-C₃-₆直鎖アルキル基、置換基を有していてもよいC₃-₆直鎖アルキルースルホニル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₅-₇シクロアルキル)-C₁-₃アルキル基、または式-X¹-X²-Ar-X³-X⁴-COOH(式中、X¹ およびX⁴ はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよいC₁-₄アルキレン基を示し、X² およびX³ はそれぞれ結合手、-O-または-S-を示し、Arは置換基を有していてもよい2価の芳香環基を示す。但し、X¹ が結合手のとき、X² は結合手を示し、X⁴ が結合手のとき、X³ は結合手を示す)で表される基を示し、R² はアルカノイルオキシ基および/または水酸基で置換されていてもよいC₃-₆アルキル基を示し、R³ は低級アルキル基を示し、Wはハロゲン原子を示す(但し、R¹ が置換基を有する1-カルボキシエチル基、置換基を有するカルボキシ-C₃-₆直鎖アルキル基、4-カルボキシシクロヘキシルメチル基または4-カルボキシメチルフェニル基のとき、R² はアルカノイルオキシ基および/または水酸基を有するC₃-₆アルキル基を示す)〕で表される化合物またはその塩。

【請求項2】 R¹ が3-カルボキシプロピル基、1-カルボキシエチル基、それぞれ置換基を有していてもよいC₃-₆直鎖アルキルースルホニル基、(カルボキシ-C₅-₇シクロアルキル)-C₁-₃アルキル基、(カルボキシフリル)-アルキル基、カルボキシ-C₆-₁アリール基、(カルボキシ-C₂-₃アルキル)-C₆-₁アリール基または(カルボキシ-C₁-₃アルキル)-C₇-₁アラルキル基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 R¹ が置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁-₄アルキル)-C₆-₁アリール基である請求項1記載の化合物。

【請求項4】 R¹ が置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₂-₃アルキル)-C₆-₁アリール基で

ある請求項1記載の化合物。

【請求項5】 R¹ が置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₂-₃アルキル)-フェニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項6】 R¹ が置換基を有していてもよい(カルボキシフリル)-アルキル基である請求項1記載の化合物。

【請求項7】 R² がアルカノイルオキシ基および/または水酸基を有するC₃-₆アルキル基である請求項1記載の化合物。

【請求項8】 R² が水酸基、アセトキシ、プロピオニルオキシ、t-ブロキシカルボニルオキシおよびパルミトイルオキシから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいC₃-₆アルキル基である請求項1記載の化合物。

【請求項9】 R² が2,2-ジメチルプロピル、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピルまたは3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピルである請求項1記載の化合物。

【請求項10】 R³ がメチル基である請求項1記載の化合物。

【請求項11】 Wが塩素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項12】 3位がR-配位で5位がS-配位である請求項1記載の化合物。

【請求項13】 (3R, 5S)-N-プロパンスルホニル-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド、もしくはその塩、(2R)-2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピオン酸、もしくはその塩、3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオニ酸、もしくはその塩、または4-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノブタン酸、もしくはその塩である請求項1記載の化合物。

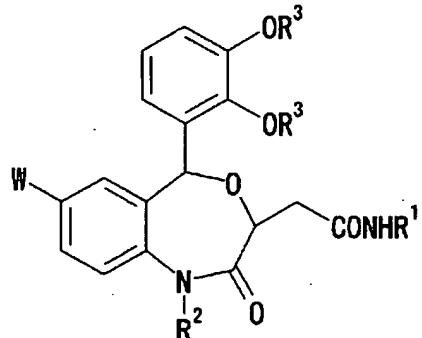
【請求項14】 トランス-4-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル

—1-シクロヘキサンカルボン酸、もしくはその塩、トランス-4-[(〔(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ペンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸、もしくはその塩、3-〔3-〔〔(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ペンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フルオロフェニル]ペンタン酸、もしくはその塩である請求項1記載の化合物。
 【請求項15】2-〔2-〔〔〔(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ペンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ〕エチル〕フラン-3-カルボン酸、もしくはその塩、3-〔3-〔〔(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ペンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ〕-4-フルオロフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩、3-〔3-〔〔(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ペンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ〕-4-メチルフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩、3-〔3-〔〔(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ペンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル〕フェニル]プロピオン酸、もしくはその塩、3-〔3-〔〔(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ペンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ〕-4-メチルフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩、3-〔3-〔〔(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ペンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ〕-4-メトキシフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩、4-〔3-〔〔(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ペンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ〕-4-メトキシフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩、5-〔3-〔〔(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ペンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ〕-4-メトキシフェニル]ブタン酸、もしくはその塩、または5-〔〔(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ペンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ〕-4-メトキシフェニル]ペンタン酸、もしくはその塩、または5-

〔3-〔〔〔(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ペンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ〕-4-フルオロフェニル]ベンタン酸、もしくはその塩である請求項1記載の化合物。
 【請求項15】2-〔2-〔〔〔(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ペンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ〕エチル〕フラン-3-カルボン酸、もしくはその塩、3-〔3-〔〔(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ペンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ〕-4-フルオロフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩、または3-〔3-〔〔(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ペンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ〕-4-フルオロフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩である請求項1記載の化合物。

【請求項16】式〔I〕

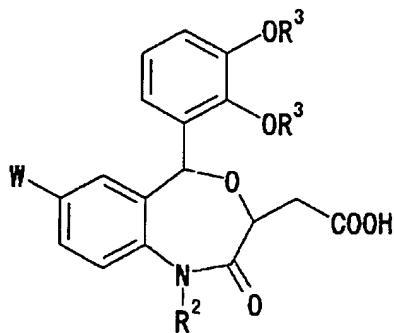
【化2】



〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩のプロドラッグ。

【請求項17】式〔II〕

【化3】

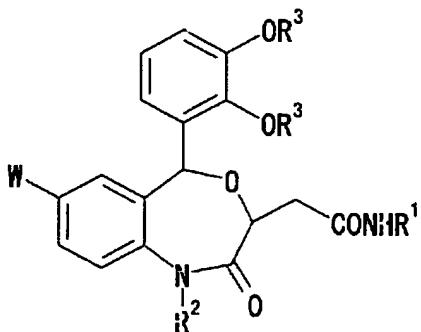


〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す〕で表される化合物、その塩またはそのカルボキシル基の反応性誘導体と

式 $H_2N - R^1$

〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式〔I〕

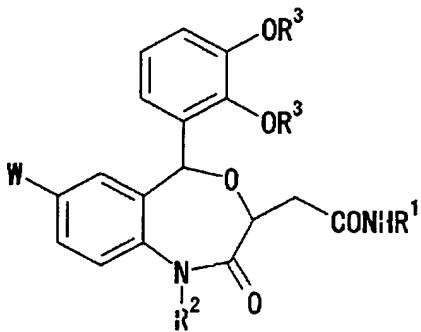
【化4】



〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法。

【請求項18】 式〔I〕

【化5】



〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す〕で表される化合物、その塩またはそのプロドラックを含有する医薬組成物。

【請求項19】 スクアレン合成酵素阻害剤である請求項18記載の医薬組成物。

【請求項20】 トリグリセライド低下剤である請求項18記載の医薬組成物。

【請求項21】 脂質低下剤である請求項18記載の医薬組成物。

【請求項22】 高脂血症の予防治療剤である請求項18記載の医薬組成物。

【請求項23】 高密度リポタンパク-コレステロール上昇剤である請求項18記載の医薬組成物。

【請求項24】 請求項1記載の化合物、その塩またはそのプロドラックの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるスクアレン合成酵素の阻害方法。

【請求項25】 請求項1記載の化合物、その塩またはそのプロドラックの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるトリグリセライドの低下方法。

【請求項26】 請求項1記載の化合物、その塩またはそのプロドラックの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における脂質の低下方法。

【請求項27】 請求項1記載の化合物、その塩またはそのプロドラックの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における高脂血症の予防治療方法。

【請求項28】 請求項1記載の化合物、その塩またはそのプロドラックの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における高密度リポタンパク-コレステロールの上昇方法。

【請求項29】 スクアレン合成酵素阻害剤の製造のための請求項1記載の化合物、その塩またはそのプロドラックの使用。

【請求項30】 トリグリセライド低下剤の製造のための請求項1記載の化合物、その塩またはそのプロドラックの使用。

【請求項31】 脂質低下剤の製造のための請求項1記載の化合物、その塩またはそのプロドラックの使用。

【請求項32】 高脂血症の予防治療剤の製造のための請求項1記載の化合物、その塩またはそのプロドラックの使用。

【請求項33】 高密度リポタンパク-コレステロール上昇剤の製造のための請求項1記載の化合物、その塩またはそのプロドラックの使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、高脂血症の予防治療に有用なコレステロール低下作用及びトリグリセライド低下作用を有する新規なベンゾオキサゼビン化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】血清脂質濃度の異常増加を高脂血症(hyperlipidemia)または高脂血症(hyperlipemia)と呼ぶ。血清脂質にはコレステロール(コレステロールエ

ステル、遊離コレステロール)、リン脂質(レシチン、スフィンゴミエリンなど)、トリグリセライド(中性脂肪)、遊離脂肪酸、その他のステロール類などがあるが、とくに臨床的に問題となるのは、コレステロール、トリグリセライドの増加である(COMMON DISEASE SERIE S No.19 高脂血症 中村治雄編集 1991年10月10日発行南江堂)。血中コレステロール値を低下させる薬剤としては、コレステラミン(Cholestyramine)、コレステボール(Colestipol)等の胆汁酸を捕捉してその吸収を阻害するもの(例、米国特許第4027009号)、メリナミド(Melinamide)(フランス特許第1476569号)等のアシルコエンザイムAコレステロールアシル移転酵素(ACAT)を阻害してコレステロールの腸管吸収を抑制するもの等の他、コレステロールの生合成を抑制する薬剤がある。コレステロール生合成抑制薬剤として、特に3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルコエンザイムA(HMG-CoA)還元酵素を阻害するロバスタチン(Lovastatin)(米国特許第4231938号)、シンバスタチン(Simvastatin)(米国特許第444784号)、プラバスタチン(Pravastatin)(米国特許第4346227号)等が医薬に供されている。またトリグリセライド低下剤としては、フィブリシン酸系化合物、例えば、クロフィブラーート(英国特許第860303号)、フェノフィブラーート(ドイツ特許第250327号)などが医薬に供されている。

【0003】一方、スクアレン合成酵素を阻害することによるコレステロールの生合成阻害作用を有する化合物としては、Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 51, No. 10, 1869頁～1871頁, 1988年、特開平1-213288号公報、特開平2-101088号公報、特開平2-235820号公報、特開平2-235821号公報、特開平3-20226号公報、特開平3-68591号公報、特開平3-148288号公報及び米国特許第5,019,390号、米国特許第5,135,935号、米国特許第5,726,306号、米国特許第5,698,691号、ヨーロッパ特許第0645377号、WO9215579号、WO9309115号、WO9710224号に開示されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】血清脂質濃度の適切なコントロールは、虚血性心疾患、脳梗塞などに代表される動脈硬化に関連した諸疾患の予防または治療に極めて重要である。また、高トリグリセライド血症は、障害を併発すると考えらる。HMG-CoA還元酵素阻害剤によりHMG-CoA還元酵素を阻害するとコレステロールの生合成以外に、ユビキノン、ドリコールやヘムAの様な、他の生体に必要な成分の生合成も阻害されるため、そられに起因する副作用が懸念される。また、トリグリセライド低下剤とスタチン系化合物との併用は

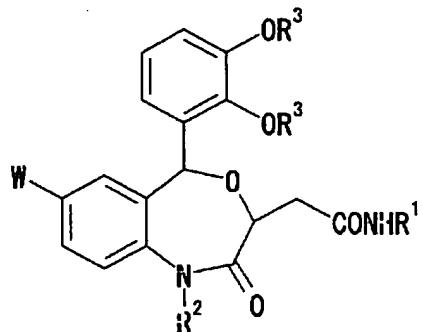
肝毒性のため禁忌となっている。一方、スクアレン合成酵素は、コレステロール生合成経路の必須段階に関与する酵素である。この酵素は、2分子のファルネシルピロリ酸の還元二量化を触媒してスクアレンを形成する酵素である。このような状況下、本発明は、より安全で、かつより強力なスクアレン合成酵素阻害作用(コレステロール低下作用)、トリグリセライド低下作用等の脂質低下作用を有し、高脂血症の予防治療等の医薬として有用な化合物を提供を目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、1位、3位、5位及び7位に特定の置換基を有する化学構造を特徴とする4,1-ベンゾオキサゼビン化合物を初めて合成し、この化合物が予想外にも該特異な化学構造に基づいて優れた脂質低下作用等の医薬作用を有することを見い出し、本発明を完成するに至った。

【0006】すなわち、本発明は、(1)式(I)

【化6】



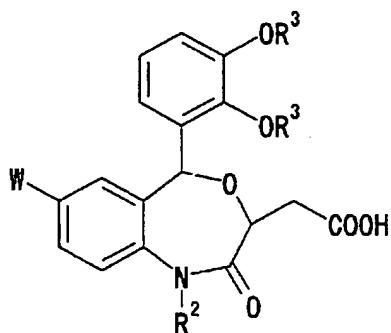
〔式中、R¹は置換基を有していてもよい1-カルボキシエチル基、置換基を有していてもよいカルボキシ-C₃₋₆直鎖アルキル基、置換基を有していてもよいC₃₋₆直鎖アルキルスルホニル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₅₋₇シクロアルキル)-C₁₋₃アルキル基、または式-X¹-X²-Ar-X³-X⁴-COOH(式中、X¹およびX⁴はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよいC₁₋₄アルキレン基を示し、X²およびX³はそれぞれ結合手、-O-または-S-を示し、Arは置換基を有していてもよい2価の芳香環基を示す。但し、X¹が結合手のとき、X²は結合手を示し、X⁴が結合手のとき、X³は結合手を示す)で表される基を示し、R²はアルカノイルオキシ基および/または水酸基で置換されていてもよいC₃₋₆アルキル基を示し、R³は低級アルキル基を示し、Wはハロゲン原子を示す(但し、R¹が置換基を有する1-カルボキシエチル基、置換基を有するカルボキシ-C₃₋₆直鎖アルキル基、4-カルボキシシクロヘキシルメチル基または4-カルボキシメチルフェニル基のとき、R²はアルカノイルオキシ基および/または水

酸基を有するC₃ - 6 アルキル基を示す)]で表される化合物またはその塩、(2) R¹ が3-カルボキシプロピル基、1-カルボキシエチル基、それぞれ置換基を有していてもよいC₃ - 6 直鎖アルキルースルホニル基、(カルボキシ-C₅ - 7 シクロアルキル)-C₁ - 3 アルキル基、(カルボキシフリル)-アルキル基、カルボキシ-C₆ - 10 アリール基、(カルボキシ-C₂ - 3 アルキル)-C₆ - 10 アリール基または(カルボキシ-C₁ - 3 アルキル)-C₇ - 14 アラルキル基である上記(1)記載の化合物、(3) R¹ が置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁ - 4 アルキル)-C₆ - 10 アリール基である上記(1)記載の化合物、(4) R¹ が置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₂ - 3 アルキル)-C₆ - 10 アリール基である上記(1)記載の化合物、(5) R¹ が置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₂ - 3 アルキル)-フェニル基である上記(1)記載の化合物、(6) R¹ が置換基を有していてもよい(カルボキシフリル)-アルキル基である上記(1)記載の化合物、(7) R² がアルカノイルオキシ基および/または水酸基を有するC₃ - 6 アルキル基である上記(1)記載の化合物、(8) R² が水酸基、アセトキシ、プロピオニルオキシ、t-ブロキシカルボニルオキシおよびパルミトイロオキシから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいC₃ - 6 アルキル基である上記(1)記載の化合物、(9) R² が2, 2-ジメチルプロピル、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピルまたは3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピルである上記(1)記載の化合物、(10) R³ がメチル基である上記(1)記載の化合物、(11) Wが塩素原子である上記(1)記載の化合物、(12) 3位がR-配位で5位がS-配位である上記(1)記載の化合物、(13) (3R, 5S)-N-プロパンスルホニル-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド、もしくはその塩、(2R)-2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピオン酸、もしくはその塩、3-[3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩、または4-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノブタン酸、もしくはその塩である上記(1)記載

の化合物、(14) トランス-4-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸、もしくはその塩、トランス-4-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸、もしくはその塩、3-[(3-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フルオロフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩、3-[(3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチルフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩、3-[(3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチルフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩、3-[(3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニル]プロピオン酸、もしくはその塩、3-[(3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニル]プロピオン酸、もしくはその塩、3-[(3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]4-メチルフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩、3-[(3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]4-メチルフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩、3-[(3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]4-メチルフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩、4-[(3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチルフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩、4-[(3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチルフェニル]ブタン酸、もしくはその塩、5-[(3-

〔〔〔(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル〕アセチル〕アミノ〕-4-メトキシフェニル〕ペンタン酸、もしくはその塩、または5-〔3-〔〔〔(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル〕アセチル〕アミノ〕-4-フルオロフェニル〕ペンタン酸、もしくはその塩である上記(1)記載の化合物、(15)2-〔2-〔〔〔(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシプロピル-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル〕アセチル〕アミノ〕エチル〕フラン-3-カルボン酸、もしくはその塩、3-〔3-〔〔〔(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル〕アセチル〕アミノ〕-4-フルオロフェニル〕プロピオニン酸、もしくはその塩、または3-〔3-〔〔〔(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル〕アセチル〕アミノフェニル〕プロピオニン酸、もしくはその塩である上記(1)記載の化合物、(16)上記(1)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。(17)式〔I〕

【化7】

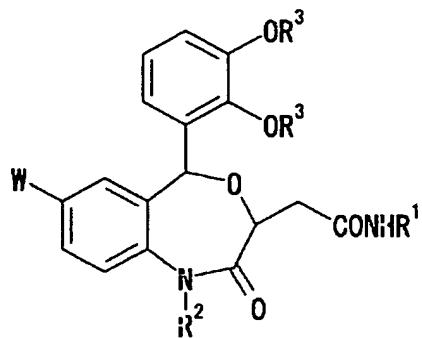


〔式中の記号は上記(1)記載と同意義を示す〕で表される化合物、その塩またはカルボキシル基の反応性誘導体と式

 H_2N-R^1

〔式中の記号は上記(1)記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式〔I〕

【化8】



〔式中の記号は上記(1)記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法、(18)上記(1)記載の化合物、その塩またはプロドラックを含有する医薬組成物、(19)スクアレン合成酵素阻害剤である上記(18)記載の医薬組成物、(20)トリグリセライド低下剤である上記(18)記載の医薬組成物、(21)脂質低下剤である上記(18)記載の医薬組成物、(22)高脂血症の予防治療剤である上記(18)記載の医薬組成物、(23)高密度リポタンパク-コレステロール上昇剤である上記(18)記載の医薬組成物、(24)上記(1)記載の化合物、その塩またはそのプロドラックの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるスクアレン合成酵素の阻害方法、(25)上記(1)記載の化合物、その塩またはそのプロドラックの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるトリグリセライドの低下方法、(26)上記(1)記載の化合物、その塩またはそのプロドラックの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における脂質の低下方法、(27)上記(1)記載の化合物、その塩またはそのプロドラックの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における高脂血症の予防治療方法、(28)上記(1)記載の化合物、その塩またはそのプロドラックの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における高密度リポタンパク-コレステロールの上昇方法、(29)スクアレン合成酵素阻害剤の製造のための上記(1)記載の化合物、その塩またはそのプロドラックの使用、(30)トリグリセライド低下剤の製造のための上記(1)記載の化合物、その塩またはそのプロドラックの使用、(31)脂質低下剤の製造のための上記(1)記載の化合物、その塩またはそのプロドラックの使用、(32)高脂血症の予防治療剤の製造のための上記(1)記載の化合物、その塩またはそのプロドラックの使用、(33)高密度リポタンパク-コレステロール上昇剤の製造のための上記(1)記載の化合物、その塩またはそのプロドラックの使用等に関する。【0007】前記式中、R^1は置換基を有していてよい1-カルボキシエチル基、置換基を有していてよいカルボキシ-C₃-6直鎖アルキル基、置換基を有して

いてもよいC₃ - 6 直鎖アルキルースルホニル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₅ - 7 シクロアルキル)-C₁ - 3 アルキル基、または式-X¹-X²-Ar-X³-X⁴-COOH(式中、X¹およびX⁴はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよいC₁ - 4 アルキレン基を示し、X²およびX³はそれぞれ結合手、-O-または-S-を示し、Arは置換基を有していてもよい2価の芳香環基を示す。但し、X¹が結合手のとき、X²は結合手を示し、X⁴が結合手のとき、X³は結合手を示す)で表される基を示す。R¹で示される置換基を有していてもよいカルボキシ-C₃ - 6 直鎖アルキル基におけるC₃ - 6 直鎖アルキル基としては、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルが挙げられる。これらのうち、n-プロピル、n-ブチルが好ましく、n-プロピルがより好ましい。R¹で示される置換基を有していてもよいC₃ - 6 直鎖アルキル基としては、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルが挙げられる。これらのうち、n-プロピル、n-ブチルが好ましく、n-プロピルがより好ましい。R¹で示される置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₅ - 7 シクロアルキル)-C₁ - 3 アルキル基におけるC₅ - 7 シクロアルキル基としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルが挙げられる。これらのうち、シクロペンチル、シクロヘキシルが好ましく、シクロヘキシルがより好ましい。R¹で示される置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₅ - 7 シクロアルキル)-C₁ - 3 アルキル基におけるC₁ - 3 アルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルが挙げられる。これらのうち、メチル、エチルが好ましく、メチルがより好ましい。R¹としての式-X¹-X²-Ar-X³-X⁴-COOHで表される基において、X¹およびX⁴で示される「置換基を有していてもよいC₁ - 4 アルキレン基」における「C₁ - 4 アルキレン基」としては、例えば、メチレン、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレンなどが挙げられ、C₁ - 3 アルキレン基が好ましく、なかでも、直鎖状のものが好ましく用いられる。Arで示される「置換基を有していてもよい2価の芳香環基」における「2価の芳香環基」としては、例えば、2価の芳香族炭化水素基、2価の芳香族複素環基などが挙げられる。ここで、2価の芳香族炭化水素基としては、例えば、C₆ - 10 アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)から1個の水素原子を除去して形成される基などが挙げられ、2価の芳香族炭化水素基としては、フェニレンが好ましく用いられる。2価の芳香族複素環基としては、例えば、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは

1ないし2個)含む芳香族複素環基から1個の水素原子を除去して形成される基などが挙げられる。ここで、芳香族複素環基としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族单環式複素環基(好ましくは、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジルなど)、および例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、アリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、インドリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル等の8~12員の芳香族縮合複素環基(好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族单環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族单環式複素環基の同一または異なる複素環2個が縮合した複素環、より好ましくは前記した5ないし6員の芳香族单環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環)等が挙げられる。【0008】X¹およびX⁴で示される「置換基を有していてもよいC₁ - 4 アルキレン基」における「C₁ - 4 アルキレン基」;ならびにArで示される「置換基を有していてもよい2価の芳香環基」における「2価の芳香環基」がそれぞれ有していてもよい置換基としては、(i) C₁ - 6 のアルキル基又はC₆ - 10 アリール-C₁ - 4 アルキル基(例えは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 γ -ブチル、フェニル、ベンジル等)でエステル化されていてもよいカルボキシル基、(ii) C₁ - 6 アルキル(例えは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペ

ンチル、ヘキシル等)又はアセトキシメチル、ビバロイルオキシメチル基のようなC2-7アルカノイルオキシ-C1-6アルキルでモノ又はジー置換されていてもよいリン酸基、(i i i)スルホン酸基、(i v)C1-6のアルキル基又はC6-10アリール-C1-4アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ベンジル等)で置換されていてもよいスルホンアミド基、(v)C1-3のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル等)でアルキル化されていてもよい水酸基及びスルフヒドリル基、(v i)カルバモイル基、(v i i)1ないし5個の置換基(例えば、水酸基、塩素、フッ素、アミノスルホニル基、C1-3のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル等)で置換されていてもよいアミノ基)で置換されていてもよく、OまたはSを介して結合していてもよいフェニル基、(v i i i)C1-3のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル等)でモノー又はジー置換されていてもよいアミノ基、(i x)C1-3アルキル(例、メチル、エチル等)ベンジル、フェニル等で1ないし3個置換されていてもよい環状アミノ基(例えば、ビペリジン、ビロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ビペラジン、4-メチルビペラジン、4-ベンジルビペラジン、4-フェニルビペラジン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、フタルイミド等の環状アミンから(水素原子を一個除いて)導かれる環状アミノ基などの窒素原子の外に酸素原子、硫黄原子を環構成原子として含んでいてもよい5~6員環状アミノ基)、(x)N、O、Sから選ばれるヘテロ原子を1~4個含み、OまたはSを介して結合していても5~6員芳香族複素環基(例えば、ピリジル、イミダゾリル、インドリル、テトラゾリル等)、(x i)ハロゲン原子(例、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素など)、(x i i)C1-4アルコキシ基、C1-4アルキルチオ基、カルボキシルおよびフェニルから選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよいC1-4アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル等)、C1-4アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、アロポキシ、イソアロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシ等)またはC1-4アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、t-ブチルチオ等)、(x i i i)C5-7シクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等)、(x i v)C1-7アルカノイルオキシ(例、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、t-ブトキシカルボニルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、ビバロイルオキシ等)が挙げられる。このような置換基は、置換可能位置に1ないし6個、好ましくは1ないし3個存在し得る。また、2個の置換基が結合して、C3-6アルキレン、C3-6アル

キレンオキシ、C3-6アルキレンジオキシなどを形成していてもよく、例えば、フェニル基上の隣接した2個の置換基が結合して、C4アルキレンを形成する場合は、テトラヒドロナフタレン基を形成することとなる。R¹としての式-X1-X2-Ar-X3-X4-COOHで表される基の具体例としては、置換基を有していてもよい(カルボキシ-ヘテロアリール)-C1-4アルキル基(好ましくは、置換基を有していてもよい(カルボキシ-フリル)-C1-4アルキル基)、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C6-10アリール)-C1-4アルキル基、置換基を有していてもよいカルボキシ-ヘテロアリール基、置換基を有していてもよいカルボキシ-C6-10アリール基、置換基を有していてもよいカルボキシ-C1-4アルキル)-ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C1-4アルキル)-C6-10アリール基(好ましくは、(カルボキシ-C2-3アルキル)-C6-10アリール基)、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C1-4アルキル)-ヘテロアリール-C1-4アルキル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C1-4アルキル)-C7-14アラルキル基(好ましくは、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C1-3アルキル)-C7-14アラルキル基)、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C1-4アルコキシ)-C6-10アリール基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C1-4アルコキシ)-C6-10アリールオキシ-C1-4アルキル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C6-10アリールオキシ)-C1-4アルキル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C1-4アルキルチオ)-ヘテロアリール基などが挙げられる。ここで、ヘテロアリールとしては、前記した「芳香族複素環基」と同様なものが挙げられ、該ヘテロアリールは、前記した「芳香族複素環基」が有していてもよい置換基と同様な置換基を有していてもよい。また、C6-10アリールとしては、フェニル、ナフチル、アズレニルが挙げられ、フェニルが好ましく用いられ、該C6-10アリールは、前記した「芳香族複素環基」が有していてもよい置換基と同様な置換基を有していてもよい。R¹で示される置換基を有していてもよい(カルボキシフリル)-C1-4アルキル基におけるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、1,1-ジメチルエチル等のC1-4の直鎖または分枝状のアルキル基等が挙げられる。これらのうち、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル等のC1-4アルキル基が好ましく、メチル、エチル、n-ブロピルがより好ましい。該カルボキシフリル基としては、例えば3-カルボキシ-2-フリル、4-カルボキ

シ-2-フリル、2-カルボキシ-3-フリル、2-カルボキシ-5-フリル等が挙げられる。これらのうち、3-カルボキシ-2-フリル、4-カルボキシ-2-フリルが好ましく、3-カルボキシ-2-フリルがより好ましい。R¹で示される置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₂₋₃アルキル)-C₆₋₁₀アリール基におけるC₂₋₃アルキルとしては、エチル、n-ブロビル、イソブロビルが挙げられ、エチル、n-ブロビルが好ましい。C₆₋₁₀アリール基としては、フェニル、ナフチル、アズレニルが挙げられ、フェニルが好ましい。R¹で示される置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁₋₃アルキル)-C₇₋₁₄アラルキル基における、C₁₋₃アルキル基としては、メチル、エチル、n-ブロビル、イソブロビルが挙げられ、メチル、エチルが好ましく、エチルが特に好ましい。C₇₋₁₄アラルキル基(C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル基)としては、フェニルメチル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロビル、2-フェニルプロビル、4-フェニルブチル、(1-ナフチル)メチル、(2-ナフチル)メチル、1-(1-ナフチル)エチル、1-(2-ナフチル)エチル、3-(1-ナフチル)プロビル、4-(1-ナフチル)ブチル、4-(2-ナフチル)ブチルが挙げられ、フェニルメチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロビル、(1-ナフチル)メチル、(2-ナフチル)メチル、(1-ナフチル)エチル、(2-ナフチル)エチルが好ましく、フェニルメチル、2-フェニルエチルが特に好ましい。R¹で示される各基で置換基を有する場合の置換基としては、A^rで示される「置換基を有していてもよい2価の芳香環基」における「2価の芳香環基」が有していてもよい置換基と同様なものが挙げられ、このような置換基は、置換可能位置に1ないし6個、好ましくは1ないし3個存在し得る。また、R¹で示される各基において、カルボキシル部分は無置換であることが好ましいが、カルボキシル以外の任意の部分は、置換可能位置に置換可能な置換基を有していてもよい。R¹としては、3-カルボキシプロビル基、1-カルボキシエチル基、それぞれ置換基を有していてもよいC₃₋₆直鎖アルキルースルホニル基、(カルボキシ-C₅₋₇シクロアルキル)-C₁₋₃アルキル基、(カルボキシフリル)-アルキル基、カルボキシ-C₆₋₁₀アリール基、(カルボキシ-C₁₋₄アルキル)-C₆₋₁₀アリール基〔好ましくは、(カルボキシ-C₂₋₃アルキル)-C₆₋₁₀アリール基〕、(カルボキシ-C₁₋₃アルキル)-C₇₋₁₄アラルキル基などが好ましく、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁₋₄アルキル)-C₆₋₁₀アリール基が好ましく、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₂₋₃アルキル)-C₆₋₁₀アリール基がさらに好ましく、とりわけ、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₂₋₃アルキ

ル)-フェニル基が好ましい。

【0009】R²で示される、アルカノイルオキシ基または水酸基で置換されていてもよいC₃₋₆アルキル基におけるC₃₋₆アルキル基としては例えば、n-ブロビル、イソブロビル、1,1-ジメチルエチル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、2,2-ジメチルブロビル、イソペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル等が挙げられる。これらのうち、イソブロビル、1,1-ジメチルエチル、n-ブチル、イソブチル、2,2-ジメチルブロビル、イソヘキシルが好ましく、2,2-ジメチルブロビルが特に好ましい。R²で示される、アルカノイルオキシ基または水酸基で置換されていてもよいC₃₋₆アルキル基におけるアルカノイルオキシ基としては例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、t-ブロキシカルボニルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、ビバロイルオキシ、ラウリルオキシ、バルミトイロオキシ、ステアロイルオキシ等のC₁₋₂₀アルカノイルオキシ基(好ましくは、C₁₋₇アルカノイルオキシ基など)などが挙げられる。これらのうち、アセトキシ、プロピオニルオキシ、t-ブロキシカルボニルオキシ、バルミトイロオキシが好ましく、アセトキシが特に好ましい。アルカノイルオキシ基または水酸基は置換可能な位置に1~3個置換していてもよい。R²で示されるアルカノイルオキシ基または水酸基で置換されていてもよいC₃₋₆アルキル基の好ましい例としては、2,2-ジメチルブロビル、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブロビル、3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロビル、3-アセトキシ-2-ヒトロキシメチル-2-メチルプロビル及び3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルブロビル等が挙げられる。これらのうち、2,2-ジメチルブロビル、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブロビル、3-アセトキシ-2,2-ジメチルブロビルが特に好ましい。また、R²としては、アルカノイルオキシ基および/または水酸基を有するC₃₋₆アルキル基が好ましい。

【0010】R³で示される低級アルキル基としては、メチル、エチル、n-ブロビル、イソブロビル、n-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル基が挙げられる。とりわけC₁₋₃のアルキル基が好ましい。R³としてはとくにメチル基が薬理活性面から好ましい。Wで示されるハロゲン原子としては、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素原子が挙げられる。とりわけ塩素原子が好ましい。

【0011】化合物(I)は遊離体であっても、薬理学的に許容される塩であっても本発明に含まれる。このような塩としては、化合物(I)がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基(例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のア

ルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等) や有機塩基(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等) などとの塩を形成していてもよい。本発明の化合物(I)がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸(例、塩酸、硝酸、硫酸、磷酸、炭酸、重炭酸、キ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩を形成してもよい。本発明の化合物(I)またはその塩のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)またはその塩に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)またはその塩に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(I)またはその塩に変化する化合物をいう。化合物(I)またはその塩のプロドラッグとしては、化合物(I)またはその塩がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例、化合物(I)またはその塩のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ビロリジルメチル化、ビバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)；化合物(I)またはその塩が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ビバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；化合物(I)またはその塩がカルボキシル基を有する場合、該カルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物(例、カルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ビバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)；等が挙げられる。これらのプロドラッグは自体公知の方法によって化合物(I)またはその塩から製造することができる。また、化合物(I)またはその塩のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件で化合物

(I)またはその塩に変化するものであってもよい。また、化合物(I)またはその塩は水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、化合物(I)またはその塩は同位元素(例、³H, ¹⁴C, ³⁵S, ¹²⁵Iなど)などで標識されていてもよい。

【0012】式(I)で表わされる化合物またはその塩は、3位と5位に不斉炭素が存在するが、立体異性体の混合物であってもよく、また公知手段で異性体を分離することもできる。7員環の面に対して3位と5位の置換基が逆方向を向いている異性体であるトランス体が好ましく、特に3位の絶対配置がR配置で、5位の絶対配置がS配置のものが好ましい。またラセミ体または光学活性体であってもよい。光学活性体は公知の光学分割手段によりラセミ体より分離することができる。

【0013】本発明の化合物(I)またはその塩としては具体的には以下のものなどのが好ましい

(3R, 5S)-N-プロパンスルホニル-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド、もしくはその塩

(2R)-2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピオン酸、もしくはその塩
3-[3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩

4-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノブタン酸、もしくはその塩

トランス-4-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]-アミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸、もしくはその塩

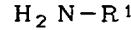
トランス-4-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]-アミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸、もしくはその塩

3-[3-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]-アミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸、もしくはその塩

(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フルオロフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩
 3-[3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩
 4-[3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メトキシフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩
 3-[3-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3-5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチルフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩
 3-[3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メトキシフェニル]ベンタン酸、もしくはその塩
 5-[3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フルオロフェニル]ベンタン酸、もしくはその塩などが挙げられる。

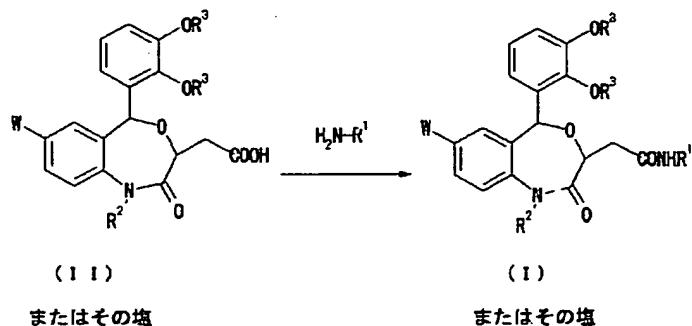
【0014】上記式(I)で表される化合物またはその塩は、例えば、EPA567026号、WO95/21834(特願平6-15531号に基づくPCT出願)、EPA645377(特願平6-229159号に基づく出願)、EPA645378(特願平6-229160号に基づく出願)などの公報の開示の方法、又はそれに準ずる方法にしたがって製造することができるが、例えば、次の方法に従って製造することもできる。

【0015】すなわち、式(I)の化合物またはその塩は、例えば下式で示されるように、対応する3位カルボキシルメチル体(I I)、その塩またはそのカルボキシル基の反応性誘導体と、式



【式中、各記号は前記と同意義を有する。】で表わされる化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。該カルボキシル基の反応性誘導体としては例えば活性エステル、酸無水物および酸ハライド(酸クロライド等)などが挙げられる。化合物(I I)の塩としては、前記した化合物(I)の塩と同様な塩が用いられる。

【化9】



〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

【0016】該反応は、例えば溶媒中、好ましくは塩基存在中、縮合剤を用いることにより有利に反応を行うことができる。用いる溶媒としては、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデ-7-ゼン等の有機アミン類が用いられる。縮合剤としては、ペブチド合成に用いられる縮合剤が挙げられ、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノリん酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロビル)カルボジイミド等が挙げられる。

【0017】式 (II) で示される化合物、その塩またはその反応性誘導体約1モルに対し、式

$\text{H}_2\text{N}-\text{R}^1$

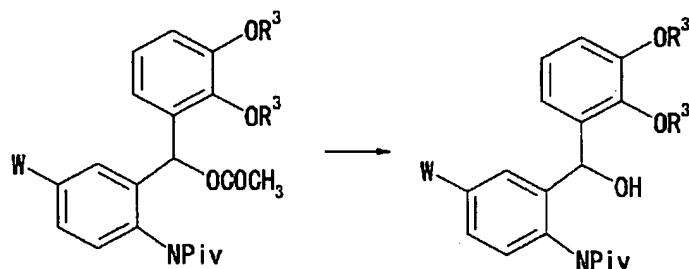
〔式中、 R^1 は前記と同意義を有する。〕で示される化

合物またはその塩を通常約0.5から約2モル当量、好ましくは約1.0から約1.2モル当量用い、塩基を用いる場合、通常約0.7から約5モル当量、好ましくは約1.0から約2.5モル当量用い、縮合剤を用いる場合、通常約0.5から約5モル当量、好ましくは約1.0から2モル当量用いる。反応温度は通常約0から10°C、好ましくは約20から50°C、反応時間は通常約0.5から24時間、好ましくは約1から5時間程度である。

【0018】上記反応で用いられる化合物 (II) のラセミ体またはその塩は、例えばWO95/21834に記載の方法ないしは該方法に準じる方法により得ることができる。化合物 (II) またはその塩の光学活性体は、上記のラセミ体を、自体公知な光学分割手段またはそれに準じる手段、例えば光学活性なアミノ酸エステルまたはその誘導体と反応させてアミド結合を生成させた後、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等を用い、光学活性異性体を分離精製し、その後アミド結合を再度切断することによって得ることもできる。

【0019】あるいは、例えば、式

【化10】

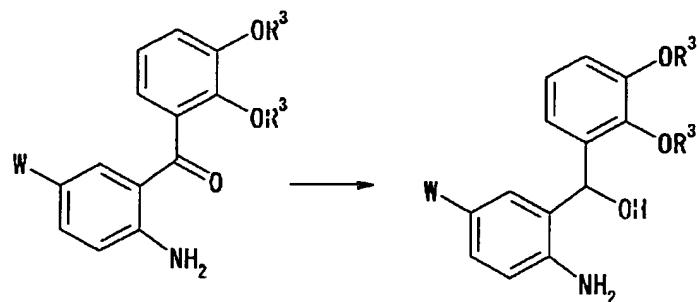


〔式中、 Piv はビバロイル基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる工程で酵素的不斉加水分解を行い、ベンジルアルコール誘導体の光学活性異性体 (S体)を得、この光学活性異性体を出発原料にして、EP567026に記載の方法に従い、上記記載の化合物 (I)

I) またはその塩の (3R, 5S) 体を得てもよい。

【0020】また、例えば特開平09-235255に記載の不斉還元手段を用いて、式

【化11】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる工程の不斉還元を行い、ベンジルアルコール誘導体の光学活性異性体（S体）を得、この光学活性異性体を出発原料にして、EPA567026に記載の方法に従い、上記記載の化合物（I I）またはその塩の（3R, 5S）体を得てもよい。また、前記した化合物（I）、（I I）またはその塩の製造法の各反応および原料化合物合成の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペアチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、置換基を有していてもよい、C 1-6 アルキルカルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニルなど）、フェニルカルボニル、C 1-6 アルキル-オキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル、C 7-10 アラルキル-カルボニル（例えば、ベンジルカルボニルなど）、トリチル、フタロイルまたはN, N-ジメチルアミノメチレンなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C 1-6 アルキル-カルボニル（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。カルボキシル基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよい、C 1-6 アルキル（例えば、メチル、エチル、n-ブロピル、i-ブロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル、トリチルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ホルミル、C 1-6 アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよい、C 1-6 アルキル（例えば、メチル、エチル、n-ブロピル、i-ブロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル、C 7-10 アラルキル（例えば、ベンジルなど）、ホルミル、C 1-6 アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、エチル、

ルカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル、ベンゾイル、C 7-10 アラルキル-カルボニル（例えば、ベンジルカルボニルなど）、ビラニル、フラニルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C 1-6 アルキル（例えば、メチル、エチル、n-ブロピルなど）、フェニル、C 7-10 アラルキル（例えば、ベンジルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じた方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸バラジウムなどで処理する方法が用いられる。以上的方法によって得られる化合物（I）、（I I）またはそれらの塩は、たとえば再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの通常の分離手段により単離、精製することができる。かくして得られる本発明の化合物（I）が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法（例えば、中和など）によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、遊離体または他の塩に変換することができる。得られる化合物がラセミ体である場合は、通常の光学分割手段により、d体、1体に分離することができる。

【0021】本発明における式（I）で表わされる化合物またはその塩、プロドラック（以下、その塩およびプロドラックも含めて、単に式（I）の化合物又は化合物（I）と称することがある）は、低毒性であり、スクアレン合成酵素阻害作用、トリグリセライド低下作用を有し、すぐれた脂質低下作用を有するので、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、犬、ネコ、牛、豚、サル、ヒト等）高コレステロール血症、高トリグリセライド血症等の高脂血症の予防治療に安全な医薬として有用であり、また腎炎、腎症などの腎疾患、動脈硬化、虚血性疾患、心筋梗塞、狭心症、動脈瘤、脳動脈硬化、末梢動脈硬化症、血栓症、高血圧症、骨粗鬆症、糖尿病（例えば、インスリン抵抗性に基づく型など）、脾障害、経皮的冠動脈形成術（PTCA）後の再狭窄の予防治療に安全な医薬として有用である。

【0022】以下、本発明の有用性をさらに詳しく述べる。式(I)の化合物は優れたトリグリセライド低下作用及びコレステロール低下作用並びにそれらの生物学的性質を有しており、高脂血症、特に高トリグリセライド血症、高リポタンパク血症および高コレステロール血症並びにそれから生じるアテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの続発性、例えば、冠動脈疾患、脳虚血、間欠性跛行、壊疽等の治療および予防に特に適している。これらの疾患の治療において、式(I)の化合物は単独で治療のために使用されてもよく、またはその他の脂質低下薬またはコレステロール低下薬などの他の医薬成分と共に組合せて（同時投与あるいは時間差を設けて投与して）使用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤として投与されることが好ましく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合の可能な組み合わせ成分としては、例えばフィブレート類〔例、クロフィブレート、ベンザフィブレート、ジェムフィプロジル、フェノフィブレート、Wy-1463、GW9578等〕などのPPAR α 作動薬、ニコチニ酸、その誘導体および類縁体〔例、アシビモックスおよびプロブコール〕、胆汁酸結合樹脂〔例、コレステラミン、コレステチポール等〕、コレステロール吸収を抑制する化合物〔例、シトステロールやネオマイシン等〕、コレステロール生合成を阻害する化合物〔例、ロバスタチン、シンバスタチン、アラバスタチン、アトロバスタチン、ZD-4522、イタバスタチン等のHMG-COA還元酵素阻害薬〕、スクアレンエボキシダーゼ阻害薬〔例、NB-598および類縁化合物等〕が挙げられる。更に別の可能な組み合わせ成分は、オキシドスクアレン-ラノステロールサイクレーゼ、例えばデカリン誘導体、アザデカリン誘導体およびインダン誘導体である。

【0023】加えて、式(I)の化合物は、高カイロミクロン血症に関連する疾患、例えば、急性肺炎の治療に適している。肺炎発症の機序については、カイロミクロンによって肺毛細血管に微小塞栓がおこる、あるいは高カイロミクロン血症のため肺リバーゼによってトリグリセライドが分解されて生成する遊離脂肪酸が増加し局所を強く刺激するためにおこるともいわれている。したがって、本発明の式(I)の化合物はトリグリセライド低下作用を有するので肺炎の治療が可能であり、単独で、または既知の治療法と組み合わせて肺炎の治療に使用し得る。本疾患の治療のために、本発明の化合物(I)またはその塩、プロドラッグは経口投与または局所投与でき、またはそれらは単独あるいは既知の活性化合物と組み合わせて使用し得る。この場合の可能な組み合わせ成分は、例えば抗酵素療用にアプロチニン(トライロール)、メシル酸ガベキサート(エフオーワイFOY)、メシル酸ナファモスタット(フサン)、シチコリン(ニコリン)、ウリナスタチン(ミラクリッド)等があげら

れる。又疼痛の除去の目的で、抗コリン作動薬、非麻薬性鎮痛薬、麻薬も使用される。式(I)の化合物の更に注目に値する適用例として、続発性高脂血症がある。これには、糖尿病、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群あるいは慢性腎不全などが含まれ、これらの疾患によって高脂血症が発症するが、多くの場合、高脂血症がこれらの疾患を憎悪させる、いわゆる悪循環を形成している。脂質低下作用から考えて、式(I)の化合物はこれらの疾患の治療および進展予防にも適しており、その際それらは単独で、または以下に挙げる医薬と組み合わせて投与できる。

【0024】糖尿病治療薬：キネダック、アバンディア、ベンフィル、ヒューマリン、オイグルコン、グリミクロン、ダオニール、ノボリン、モノタード、インシュリン類、グルコバイ、ジメリン、ラスチノン、バシルコン、デアメリンS、イスジリン類；

甲状腺機能低下症治療薬：乾燥甲状腺(チレオイド)、レボチロキシンナトリウム(チラージンS)、リオチロニジンナトリウム(サイロニン、チロミン)；

ネフローゼ症候群治療薬：プレドニゾロン(プレドニン)、コハク酸プレドニゾロンナトリウム(プレドニン)、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム(ソルメドロール)、ベタメタゾン(リンデロン)；

抗凝固療法剤：ジビリダモール(ベルサンチン)、塩酸ジラゼプ(コメリアン)等；

慢性腎不全治療薬：利尿薬〔例、フロセミド(ラシックス)、ブメタニド(ルネトロン)、アゾセミド(ダイアート)〕、降圧薬(例、ACE阻害薬、(マレイン酸エナラブリル(レニペース)及びCa拮抗薬(マニンヒロン)、 α 受容体遮断薬などと組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る

【0025】高脂血症は動脈硬化症を増悪させ、高血圧症を引き起こすから、式(I)の化合物は高血圧症の治療・予防にも適しており、その際式(I)の化合物は単独、あるいは以下に例示する薬剤と組み合わせて投与することができる。この場合の可能な組み合わせは、例えばアンジオテンシン-I-I拮抗薬〔例、ロサルタンカリウム(ニュウロタン)、カンデサルタンレキセチル(プロブレス)等〕、ACE阻害薬〔例、マレイン酸エナラブリル(レニペース)、リシノブリル(ゼストリル、ロンゲス)、塩酸デラブリル(アテカット)、カブトブリル等〕、カルシウム拮抗薬〔例、トシリ酸アムロジピン(アムロジン、ノルバスク)、塩酸マニジピン(カルスロット)等〕、降圧利尿剤、 α 受容体遮断薬、 β 受容体遮断薬などが挙げられる。式(I)の化合物のさらに注目すべき適応症は、血中コレステロールの上昇に伴う骨粗鬆症である。式(I)の化合物の優れた脂質低下作用により、血中コレステロールの上昇に伴う骨粗鬆症の治療・予防に用いることができ、その際式(I)の化合物は単独あるいは以下に例示する薬剤と組み合わせて投与す

ることができる。この場合の可能な組合せとしては、例えば性ホルモンおよび関連薬剤〔例、エストロゲン製剤、イブリフラボン（オステン）、ラロキシフェン、オサテロン、チボロン等〕、カルシトニン類、ビタミンD製剤〔例、アルファカルシドール、カルシトリオール等〕、ビスホスホン酸類（例、エチドロネート、クロドロネート等）などの骨吸収抑制剤、フッ素化合物、PTHなどの骨形成促進剤などが挙げられる。前記した公知のスクワレン合成酵素を阻害する化合物、およびWO9504025号、WO0000458号、WO98029380号、WO9812170号、特開平10-298134号、特開平10-298177号、特開平成10-316634号、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol.5, 1989-1994(1995年)、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.39, 2971-2979 (1996年)およびThe Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol.281, 746-752 (1997年)にそれぞれ記載されたスクワレン合成酵素を阻害する化合物も本発明の式（I）の化合物と同様にして骨粗鬆症の予防・治療に用いることができる。

【0026】本発明の式（I）の化合物の更に可能な用途は、血栓形成の抑制である。血中トリグリセライド値と血液凝固に関与する第VII因子とは正相関し、ω-3系脂肪酸の摂取によりトリグリセライドが低下すると共に、凝固は抑制されることから、高トリグリセライド血症が血栓形成を促進する。また、正脂血症者よりも高脂血症患者のVLDLが血管内皮細胞からのプラスミノーゲンアクチベータインヒビター分泌を強く増加させたことから、トリグリセライド（以下TG）が線溶能を低下させるとも考えられる。それゆえ、TG低下作用から考えて、式（I）の化合物は血栓形成の予防および治療に適している。その際それらは単独で、または既知の下記治療薬と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

血栓形成予防治療薬：血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワーファリン〕、血栓溶解薬〔例、ウロキナーゼ〕、抗血小板薬〔例、アスピリン、スルフィンピラゾロ（アンツーラン）、ジピリダモール（ペルサンチン）、アクロビジン（バナルジン）、シロスタゾール（プレタール）〕

また、本発明の式（I）の化合物は、優れた高密度リボタンパクーコレステロール上昇作用を有し、かつ低毒性である。よって、これらの化合物及びその塩は、哺乳動物（例えは、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル、ヒト等）において、例えは原発性低高密度リボタンパクーコレステロール血症予防治療薬、タンジェール病予防治療薬などの他、心筋梗塞予防治療薬、動脈硬化性疾患予防治療薬、高脂血症予防治療薬、糖尿病予防治療薬、糖尿病性合併

症予防治療薬等として安全に用いることができ、動脈硬化、高脂血症、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、不整脈、末梢血管疾患、血栓症、障害、虚血性心疾患、脳虚血、心筋梗塞後遺症、心弁膜症、アルツハイマー病等の治療又は予防に用いることができる。加えて原発性低HDL血症、Tangier病、及び閉経後の糖尿病患者に多発する虚血性心疾患の治療及び予防に適している。また、高脂血症、特に高トリグリセリド血症、高リボタンパク血症及び高コレステロール血症並びにそれから生じるアルコーム性動脈硬化血管病変及びそれらの続発症、例えは、冠動脈疾患、脳虚血、動脈瘤、脳動脈硬化、末梢動脈硬化症、間欠性跛行、壊疽等の治療及び予防に特に適している。本発明の式（I）の化合物の更に注目に値する適用例として、アルツハイマー病の予防、治療が挙げられる。血中コレステロールの上昇は、アルツハイマー病の危険因子であることが知られている。式（I）で表わされる化合物またはその塩、またはそのプロドラッグなどは、その優れた高密度リボタンパクーコレステロール上昇及び脂質低下作用により、アルツハイマー病の予防、治療に用いることができ、その際、単独あるいは以下に例示する薬剤と組み合わせて投与することができる。この場合の可能な組み合わせは、例えは、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例えは、アセトアセト、エクセロンなど）、アミロイド β 産生・分泌阻害薬（例えは、JT-52やLY-374973などの α あるいは β セクレターゼ阻害剤、あるいはSIB-1848など）、アミロイド β 凝集阻害薬（例えは、PTI-00703やBETABLOC(AN-1792)など）などが挙げられる。更に本発明の式（I）の化合物は、血糖低下作用を示し、肥満型糖尿病ラットにおいて血糖低下作用を示すことから、インスリン抵抗性を改善する。それらの生物学的性質を考えると、高血糖症及びそれから生じる続発症、例えは、糖尿病性腎症および腎不全期に認められる合併症、貧血、骨代謝異常、嘔吐、恶心、食欲不振、下痢などの循環器疾患、神経障害などの神経症状、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性血管障害並びにインスリン抵抗性及びそれから生じる、例えは高血圧症や耐糖能異常、さらにその続発症、例えは、心臓病、脳虚血、間欠性跛行、壊疽等の治療及び予防に特に適している。これらの疾患の治療において、本発明の高密度リボタンパクーコレステロール上昇剤は単独で予防治療のために使用されてもよく、またその他の血糖低下薬又は降圧薬と共に使用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤として投与されることが好ましく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合組み合わせが可能な成分としては、例えは、（1）インスリン製剤（例えは、ヒトインスリン等）、（2）スルホニルウレア剤（例えは、グリベンクラミド、グリクラジド等）、（3） α -グルコシダーゼ阻害剤（例えは、ボグリボース、アカルボース

等)、(4)インスリン感受性増強剤(例えば、ビオグリタゾン、トログリタゾン等)、(5)アルドース還元酵素阻害剤(例えば、エバルレstatt、トルレstatt等)、グリケーション阻害剤(例えば、アミノグアニジン等)等が挙げられる。婦人科疾患治療薬(更年期障害治療薬(結合型エストロゲン、エストラジオール、エナント酸テストステロン・吉草酸エストラジオール等)、乳癌治療薬(クエン酸タモキシフェン等)、子宮内膜症・子宮筋腫治療薬(酢酸リューブロリン、ダナゾール等)等との組み合わせ、あるいはこれら薬剤と糖尿病治療薬との組み合わせも可能である。更に降圧剤との組み合わせが可能であり、例えば、(1)利尿薬(例えば、フロセミド、スピロノラクトン等)、(2)交感神経抑制薬(例えば、アテノロール等)、(3)アンジオテンシンII拮抗薬(例えば、ロサルタン、カンデサルタン等)、(4)アンジオテンシンI変換酵素阻害薬(例えば、マレイン酸エナラブリル、塩酸デラブリル等)、(5)カルシウム拮抗薬(例えば、ニフェジピン、塩酸マニジピン等)等が挙げられる。式(I)の化合物は経口的に、あるいは非経口的に、注射、点滴、吸入法、直腸投入、あるいは局所投与により用いることができ、そのまゝ、あるいは医薬品組成物の製剤(例えば、粉末、顆粒、錠剤、ビル剤、カプセル剤、注射剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤など)として用いることができる。すなわち少なくとも一つの本発明の化合物を単独で、あるいは医薬として許容される担体(アジュバンド剤、賦形剤、補形剤及び/又は希釈剤など)と混合して用いることができる。

【0027】医薬用の組成物は通常の方法にしたがって製剤化することができる。かかる製剤は通常活性成分を賦型剤、希釈剤、担体等の添加剤と混合/練合することにより製造することができる。本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などを含むものである。注射用調剤、例えば、無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿潤剤及び懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製されうる。その無菌注射用調剤は、また、例えば水溶液などの非毒性の非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌で注射のできる溶液または懸濁液であつてよい。使用することのできるベーヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いられる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油又は脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセライド類も含められる。直腸投与用の座剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、例えば、ココアバター・ポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが腸管の温

度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造することができる。

【0028】経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ビル剤、カプセル剤などの上記したもののがあげられる。そのような剤型の製剤は、活性成分化合物と、少なくとも一つの添加物、例えば、ショ糖、乳糖(ラクトース)、セルロース糖、マンニトール(D-マンニトール)、マルチトール、デキストラン、デンプン類(例、コーンスター)、微結晶セルロース、寒天、アルギネット類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成又は半合成のポリマー類又はグリセリド類とを混合及び/又は練合することにより製造することができる。そのような剤型物はまた、通常の如く、さらなる添加物を含むことができ、例えば不活性希釈剤、ステアリン酸、マグネシウムなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン類などの保存剤、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システィンなどの抗酸化剤、崩壊剤(例、フロスカロメロースナトリウム)、結合剤(例、ヒドロキシプロピルセルロース)、増粘剤、緩衝化剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、バーフューム剤などがあげられる。錠剤及びビル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、例えば水及び必要により添加物を含んでいてよい。これら経口用液剤は、活性成分化合物と不活性希釈剤、及び必要により他の添加剤を混合する等慣用方法に従い、製造することができる。

【0029】経口投与剤には剤形にもよるが、通常約0.01~99W%、好ましくは約0.1~90W%通常約0.5~50%の本発明の活性成分化合物を配合するがよい。ある特定の患者の投与量は、年令、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。本発明の化合物(I)を含有してなるトリグリセライド低下剤等の脂質低下剤は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、高脂血症予防、治療剤として使用する場合、成人(体重約60kgとして)1日当たりの投与量は、経口剤の場合有効成分[化合物(I)]として、約1~500mg、好ましくは約10~200mgであり、非経口剤の場合、有効成分として約0.1~100mg、好ましくは約1~50mg、通常約1~20mgであり、この範囲では何ら毒性は見られない。

【0030】

【発明の実施の形態】以下に実施例、製剤例、実験例を

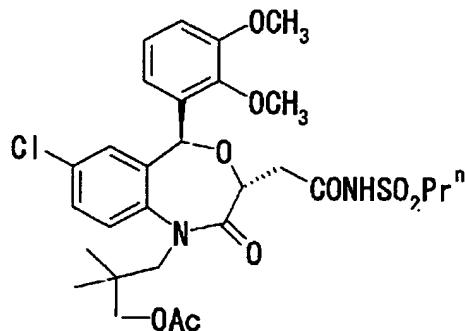
あげて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。¹ ¹H-NMRスペクトルは、内部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジエミニ200(200MHz)型スペクトルメーターで測定し、全δ値をppmで示した。混合溶媒において示した数値は、特に断らない限り各溶媒の容量混合率である。%は、特に断らない限り重量%を意味する。またシリカゲルクロマトグラフィにおける溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。本明細書中における室温(常温)とは約20°Cから約30°Cの温度を表す。なお実施例中の各記号は次の意味を表す。

Ac:アセチル, Prⁿ:n-プロピル, Me:メチル, Buⁿ:n-ブチル, Et:エチル, Prⁱ:イソプロピル, Et₂O:ジエチルエーテル, s:シングルレット, d:ダブルレット, t:トリプレット, q:クアルテット, dd:ダブルダブルレット, dt:ダブルトリプレット, m:マルチプレット, br:幅広い, J:カップリング定数

【0031】実施例1

(3R,5S)-N-プロパンスルホニル-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド

【化12】



(1) (3R,5S)-7-クロロ-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(特開平09-136880号、実施例11-(4)、1.1g、2.30mmol)、無水酢酸(0.52g、5.06mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(100mg)およびピリジン(11ml)の混合物を室温で30分攪拌した。この混合物を酢酸エチル(100ml)で希釈し、1N塩酸、水、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(1.2g、2.31mmol、100%)を無色非結晶状固体として得た。

[\alpha]_D²²-197.3 (c=0.22,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH), 1736, 1678 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.943 (3H, s), 1.022 (3H, s), 2.026 (3H, s), 2.819 (1H, dd, J=5.4, 16.4Hz), 3.01 1 (1H, dd, J=7.8, 16.4Hz), 3.553 (1H, d, J=14.0Hz), 3.616 (3H, s), 3.732 (1H, d, J=11.4Hz), 3.857 (1H, d, J=11.4Hz), 3.888 (3H, s), 4.331 (1H, dd, J=5.4, 7.8Hz), 4.578 (1H, d, J=14.0Hz), 6.259 (1H, s), 6.647 (1H, s), 6.98-7.34 (5H, m).

(2) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(1g、1.92mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(0.03ml)のテトラヒドロフラン溶液(10ml)に塩化チオニル(0.67g、5.61mmol)を室温で添加した。1時間攪拌後、この混合物を減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(3ml)に溶解し、この溶液を1-プロパンスルホンアミド(0.35g、2.81mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(0.37g、2.99mmol)とテトラヒドロフラン(3ml)の混合物に滴下した。2時間室温で攪拌した後、水をこの混合物に添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル(50ml)に溶解し、1N塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト【展開溶媒:酢酸エチル-ヘキサン(2:1)】で精製することにより、(3R,5S)-N-プロパンスルホニル-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド(1.06g、1.70mmol、88%)を無色非結晶状固体として得た。

[\alpha]_D²²-151.9° (c=0.41,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3400-2600 (br, NH), 1732, 1678 (C=O).

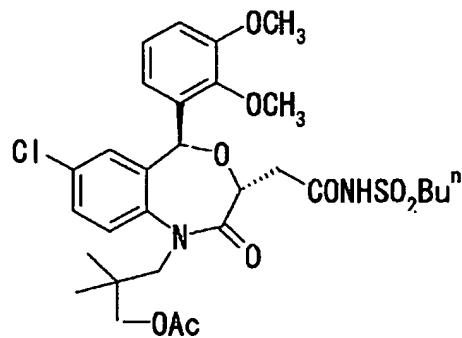
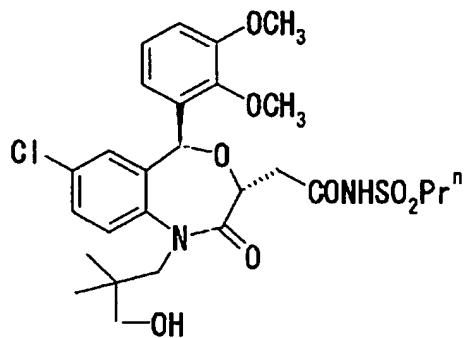
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.954 (3H, t, J=7.5Hz), 0.954 (3H, s), 1.013 (3H, s), 1.76-1.96 (2H, m), 2.033 (3H, s), 2.87-2.90 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.556 (1H, d, J=14.4Hz), 3.617 (3H, s), 3.709 (1H, d, J=11.4Hz), 3.863 (1H, d, J=11.4Hz), 3.894 (3H, s), 4.345 (1H, t, J=5.8Hz), 4.567 (1H, d, J=14.4Hz), 6.270 (1H, s), 6.681 (1H, d, J=2.2Hz), 6.97-7.42 (5H, m), 9.217 (1H, br).

元素分析値 (C₂₉H₃₇N₂O₉SCl₂H₂O) 計算値: C, 54.15; H, 6.11; N, 4.36. 実測値: C, 53.90; H, 6.07; N, 4.67.

【0032】実施例2

(3R,5S)-N-プロパンスルホニル-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド

【化13】



実施例1-(2)で得られた(3R,5S)-N-プロパンスルホニル-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド(0.64g、1.02mmol)、1N水酸化ナトリウム水溶液(2.5ml)、並びにエタノール(6ml)の混合物を60°Cで30分間攪拌した。水(50ml)で希釈し、1規定塩酸を加えpHを3以下に調整後(以下操作を「酸性化後」と称することもある)、酢酸エチル(50ml)で2回抽出した。飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:3)から再結晶により精製し(3R,5S)-N-プロパンスルホニル-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド(0.50g、0.857mmol、84%)を無色粉末として得た。融点135-137°C。

$[\alpha]_D^{22} -171.2^\circ$ (c=0.31,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2500 (br, OH, NH), 1716, 1651 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.658 (3H, s), 1.033 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.051 (3H, s), 1.76-1.95 (2H, m), 2.77-2.98 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.33-3.44 (3H, m), 3.574 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 3.596 (3H, s), 3.887 (3H, s), 4.389 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.460 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 6.180 (1H, s), 6.652 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.97-7.43 (5H, m), 9.290 (1H, br).

元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_8\text{SCl}$) 計算値: C, 55.62; H, 6.05; N, 4.80. 実測値: C, 55.27; H, 5.82; N, 4.63.

【0033】実施例3

(3R,5S)-N-ブタンスルホニル-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド

【化14】

実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(1g、1.92mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(0.03ml)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に塩化チオニル(0.67g、5.61mmol)を室温で添加した。室温で1時間攪拌後、この溶液を減圧下濃縮し残渣をテトラヒドロフラン(3ml)に溶解した。この溶液を、ブタンスルホンアミド(0.39g、2.81mmol)と4-ジメチルアミノピリジン(0.37g、2.99mmol)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液に滴下した。2時間室温で攪拌した後水をこの混合物に添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル(50ml)に溶解し、1N塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン(1:1))で精製することにより、(3R,5S)-N-ブタンスルホニル-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド(1.06g、1.66mmol、86%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -130.4^\circ$ (c=0.21,).

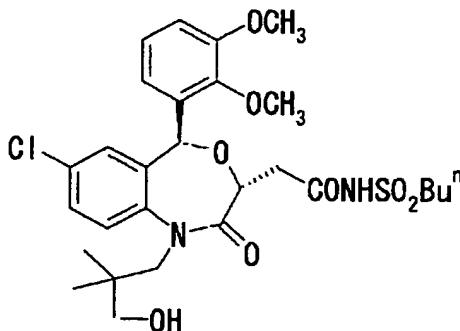
IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3400-2500 (br, NH), 1728, 1674 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.875 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 0.954 (3H, s), 1.013 (3H, s), 1.26-1.46 (2H, m), 1.63-1.89 (2H, m), 2.031 (3H, s), 2.86-2.90 (2H, m), 3.08-3.16 (1H, m), 3.34-3.41 (1H, m), 3.554 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 3.614 (3H, s), 3.707 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.862 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.894 (3H, s), 4.344 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.563 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 6.273 (1H, s), 6.682 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.97-7.37 (5H, m), 9.144 (1H, br).

【0034】実施例4

(3R,5S)-N-ブタンスルホニル-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド

【化15】



実施例3で得られた(3R,5S)-N-ブタンスルホニル-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド(0.8g, 1.25mmol)、1N水酸化ナトリウム水溶液(2.5ml)およびエタノール(8ml)の混合物を60°Cで1時間攪拌した。この混合物を水(50ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(50ml)にて2回抽出した。これを飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:1)から再結晶により精製し(3R,5S)-N-ブタンスルホニル-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-

ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド(0.60g, 1.00mmol)を無色プリズム晶として得た。

融点 123-125°C。

$[\alpha]_D^{22} -153.5^\circ$ (c=0.20,)。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2500 (br, OH, NH), 1716, 1653 (C=O).

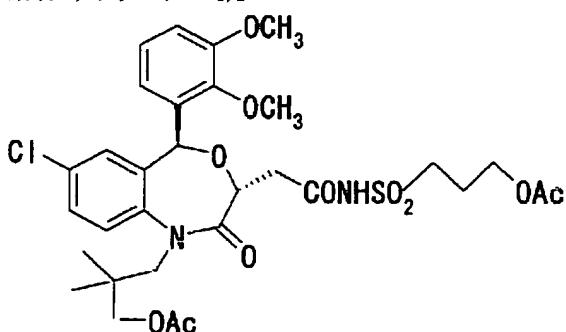
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.658 (3H, s), 0.925 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.051 (3H, s), 1.38-1.50 (2H, m), 1.72-1.84 (2H, m), 2.828 (1H, dd, $J=5.4, 15.4\text{Hz}$), 2.935 (1H, dd, $J=6.2, 15.4\text{Hz}$), 3.13-3.24 (1H, m), 3.35-3.43 (3H, m), 3.579 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 3.601 (3H, s), 3.889 (3H, s), 4.36-4.49 (2H, m), 6.186 (1H, s), 6.653 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.97-7.42 (5H, m), 9.00-9.15 (1H, br)。

元素分析値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_8\text{SClO} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C, 55.48; H, 6.32; N, 4.62. 実測値: C, 55.28; H, 6.12; N, 4.24.

【0035】実施例5

(3R,5S)-N-(3-アセトキシプロピル)スルホニル-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド

【化16】



(1) 3-アセトキシプロピルブロミド(13g, 71.9mmol)、チオ尿素(6.0g, 79.2mmol)及びエタノール(20ml)の混合物を100°Cで1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を水(100ml)に溶解し、0°Cで塩素ガスをこの水溶液に20分間導入した。沈殿物を酢酸エチル(100ml)抽出し、過剰の塩素ガスを留去した後、5%亜硫酸水素ナトリウム水溶液にて3回洗浄した。飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮することにより(3-アセトキシプロピル)スルホン酸クロリドを無色油状物として得た。この油状物をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、濃アンモニア水(28%, 10ml)を氷冷下添加した。この混合物を室温で30分間攪拌した後、酢酸エチル(50ml)にて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト[展開溶媒: ヘキサン

酢酸エチル(1:1)]にて精製することにより3-アセトキシプロピルスルホンアミド(3.0g, 16.6mmol, 23%)を無色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3700-3500 (br, NH), 1732 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.079 (3H, s), 2.14-2.28 (2H, m), 3.19-3.26 (2H, m), 4.215 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.82-5.00 (2H, br).

(2) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(1g, 1.92mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(0.03ml)のテトラヒドロフラン溶液(10ml)に塩化チオニル(0.67g, 5.61mmol)を室温で添加した。1時間攪拌後、この混合物を減圧下濃縮した。残渣

をテトラヒドロフラン (3ml) に溶解し、この溶液を実施例5-(1)で得られた3-アセトキシプロピルスルホニアミド (0.42g、2.30mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (0.37g、2.99mmol) とテトラヒドロフラン (3ml) の混合物に滴下した。1時間室温で攪拌した後、水をこの混合物に添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル (100ml) に溶解し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: 酢酸エチル) で精製することにより、(3R,5S)-N-(3-アセトキシプロピル)スルホニル-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド (1.1g、1.61mmol、84%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -124.9^\circ$ (c=0.37,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2600 (br, NH), 1732, 1674 (C=O).

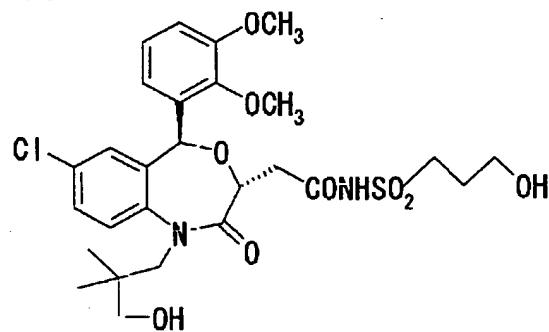
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.958 (3H, s), 1.000 (3H, s), 2.027 (6H, m), 2.87-2.90 (2H, m), 3.43-3.52 (3H, m), 3.612 (3H, s), 3.710 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.866 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.894 (3H, s), 4.033 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 4.062 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 4.14-4.23 (1H, m), 4.350 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 4.559 (1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 6.269 (1H, s), 6.683 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.97-7.37 (5H, m).

元素分析値 ($\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{ClS}$ 1.5 H_2O) 計算値: C, 52.43; H, 5.96; N, 3.94. 実測値: C, 52.44; H, 5.91; N, 4.19.

【0036】実施例6

(3R,5S)-N-(3-ヒドロキシプロピル)スルホニル-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド

【化17】



実施例5で得られた(3R,5S)-N-(3-アセトキシプロピル)スルホニル-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド (0.8g、1.17mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.1ml) およびエタノール (8ml) の混合物を60°Cで1時間攪拌した。この混合物を水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml) にて2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:1) から再結晶することにより (3R,5S)-N-(3-ヒドロキシプロピル)スルホニル-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド (0.59g、0.985mmol、84%) を無色粉末として得た。融点 133-135°C.

$[\alpha]_D^{22} -177.2^\circ$ (c=0.19,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, NH, OH), 1651 (C=O).

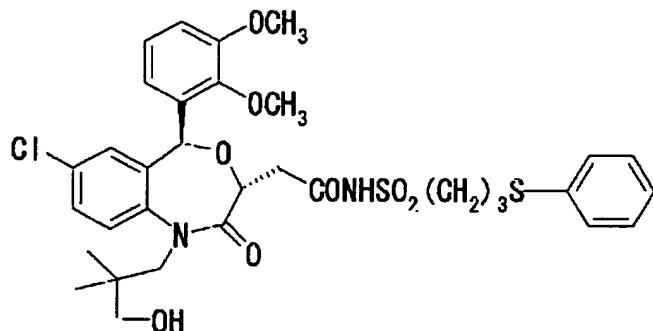
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.659 (3H, s), 1.049 (3H, s), 1.99-2.13 (2H, m), 2.777 (1H, dd, $J=5.2, 15.8\text{Hz}$), 2.970 (1H, dd, $J=6.6, 15.8\text{Hz}$), 3.198 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.38-3.55 (4H, m), 3.603 (3H, s), 3.714 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.890 (3H, s), 4.36-4.47 (2H, m), 6.191 (1H, s), 6.661 (1H, s), 6.98-7.44 (5H, m), 9.4-9.6 (1H, br).

元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_9\text{ClS}$ 0.5 H_2O) 計算値: C, 53.33; H, 5.97; N, 4.61. 実測値: C, 53.31; H, 5.67; N, 4.47.

【0037】実施例7

(3R,5S)-N-(3-フェニルチオプロパンスルホニル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド

【化18】



(1) チオフェノール (0.83g, 7.53mmol) とナトリウムメトキシドのメタノール28% 溶液 (1.59g) 並びにメタノール (15ml) の混合物を60°Cで30分間攪拌した。3-クロロプロパンスルホンアミド (2.0g, 13.1mmol) のメタノール溶液 (15ml) を上の混合物に添加し60°Cで2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で洗浄した、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:1) から再結晶にて精製することにより 3-フェニルチオプロパンスルホンアミド (2.6g, 11.2mmol, 86%) を無色粉末として得た。

融点 98-101°C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3323, 3233 (NH), 1311, 1296, 1136, 896, 740, 690.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09-2.24 (2H, m), 3.067 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.25-3.33 (2H, m), 4.65-4.85 (2H, br), 7.22-7.40 (5H, m).

(2) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (2g, 3.85mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (0.1ml) のテトラヒドロフラン溶液 (20ml) に塩化チオニル (1.4g, 11.8mmol) を室温で添加した。1時間攪拌後、この混合物を減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (10ml) に溶解し、この溶液を実施例7-(1)で得られた3-フェニルチオプロパンスルホンアミド (1.1g, 4.75mmol), 4-ジメチルアミノビリジン (0.75g, 6.17mmol) とテトラヒドロフラン (20ml) の混合物に滴下した。1時間室温で攪拌した後、水をこの混合物に添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル (100ml) に溶解し、1N 塩酸、飽和

食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。残渣に1N 水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) およびエタノール (20ml) を加え、混合物を60°Cで1時間攪拌した。この混合物を水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml) にて2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより (3R,5S)-N-(3-フェニルチオプロパンスルホニル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド (1.99g, 2.88mmol, 75%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -138.6^\circ$ ($c=0.26$,).

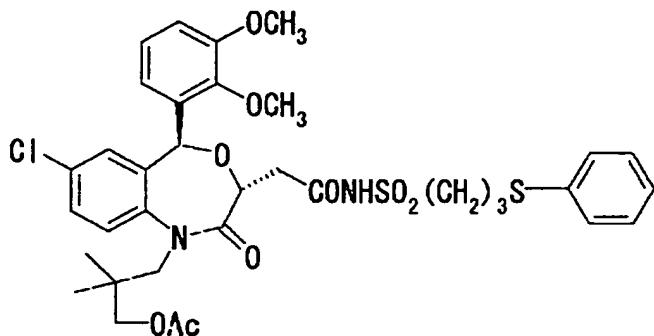
IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, NH, OH), 1714, 1651 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.650 (3H, s), 1.042 (3H, s), 2.07-2.18 (2H, m), 2.805 (1H, dd, $J=6.0, 15.4\text{Hz}$), 2.915 (1H, dd, $J=7.2, 15.4\text{Hz}$), 2.999 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.185 (1H, d, $J=13.0\text{Hz}$), 3.400 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 3.52-3.66 (3H, m), 3.585 (3H, s), 3.878 (3H, s), 4.380 (1H, dd, $J=6.0, 7.2\text{Hz}$), 4.467 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 6.175 (1H, s), 6.650 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.96-7.43 (10H, m), 9.30-9.50 (1H, br). 元素分析値 ($\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O}_8\text{S}_2\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C, 55.88; H, 5.83; N, 3.95. 実測値: C, 56.01; H, 5.91; N, 3.96.

【0038】実施例8

(3R,5S)-N-(3-フェニルチオプロパンスルホニル)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド

【化19】



実施例7で得られた(3R,5S)-N-(3-フェニルチオプロパンスルホニル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド(1g、1.45mmol)、ピリジン(0.51g、6.50mmol)及び酢酸エチル(10ml)の混合物に塩化アセチル(0.40g、5.06mmol)を添加した。1時間室温で攪拌した後、水(8ml)をこの混合物に添加した。この混合物を3時間室温で攪拌し、酢酸エチル(50ml)で2回抽出した。全有機層を1N塩酸(1ml)、飽和食塩水で洗浄し(2回)、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒：ヘキサン酢酸エチル(1:1)〕にて精製することにより(3R,5S)-N-(3-フェニルチオプロパンスルホニル)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド(0.69g、0.941mmol、65%)を無色非結晶状固体として得た。
[α]_D²² -126.3°(c=0.20,)。

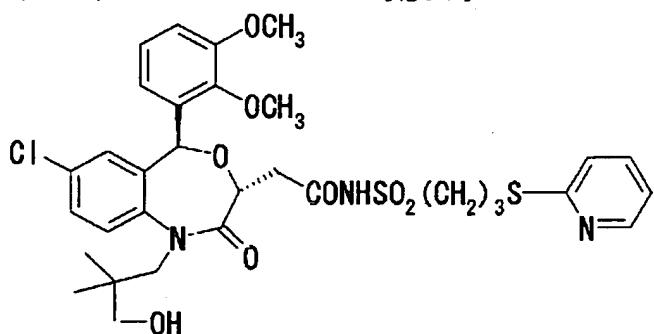
IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3400-2500 (br, NH), 1732, 1658 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.945 (3H, s), 1.003 (3H, s), 2.022 (3H, s), 2.05-2.15 (2H, m), 2.84-2.89 (2H, m), 2.928 (2H, t, J=7.0Hz), 3.52-3.59 (3H, m), 3.614 (3H, s), 3.704 (1H, d, J=11.0Hz), 3.860 (1H, d, J=11.0Hz), 3.883 (3H, s), 4.329 (1H, t, J=5.2Hz), 4.567 (1H, d, J=14.0Hz), 6.275 (1H, s), 6.687 (1H, d, J=2.0Hz), 6.97-7.41 (10H, m), 9.13-9.17 (1H, br).

元素分析値 (C₃₅H₄₁ClN₂O₉S₂ 0.5H₂O) 計算値: C, 56.63; H, 5.70; N, 3.77. 実測値: C, 56.49; H, 5.66; N, 4.05.

【0039】実施例9

(3R,5S)-N-[3-(ピリジン-2-イル)チオプロパンスルホニル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド
【化20】



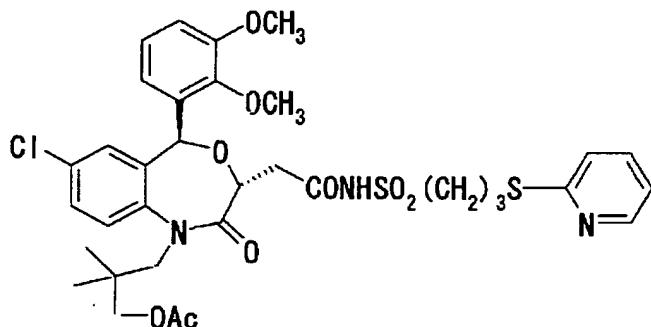
(1) 2-メルカプトピリジン(0.83g、7.53mmol)とナトリウムメトキシドのメタノール28%溶液(1.59g)並びにメタノール(15ml)の混合物を60°Cで30分間攪拌した。3-クロロプロパンスルホンアミド(2.0g、13.1mmol)のメタノール溶液(15ml)を上の混合物に添加し60°Cで2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:1)から再結晶にて精製すること

により3-(ピリジン-2-イル)チオプロパンスルホンアミド(1.4g、6.03mmol、46%)を黄色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3267 (NH), 1327, 1149, 910, 760.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.23-2.38 (2H, m), 3.302 (2H, t, J=7.2Hz), 3.346 (2H, t, J=7.4Hz), 5.156 (2H, br), 6.99-7.04 (1H, m), 7.193 (1H, d, J=8.2Hz), 7.46-7.54 (1H, m), 8.407 (1H, d, J=4.4Hz).

(2) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(2g、3.85mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(0.1ml)のテトラヒドロフラン溶液(20ml)に塩化チオニル(1.4g、11.8mmol)を室温で添加した。1時間攪拌後、この混合物を減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、この溶液を実施例9-(1)で得られた3-(ビリジン-2-イル)チオプロパンスルホンアミド(1.4g、6.03mmol)、4-ジメチルアミノビリジン(0.75g、6.17mmol)とテトラヒドロフラン(20ml)の混合物に滴下した。1時間室温で攪拌した後、水をこの混合物に添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル(100ml)に溶解し、1N塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。残渣に1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)およびエタノール(20ml)を加え、混合物を60°Cで1時間攪拌した。この混合物を水(50ml)で希釈し、酸性化後、エチル(50ml)にて2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより(3R,5S)-N-[3-(ビリジン-2-イル)チオプロパンスルホニル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,



実施例9で得られた(3R,5S)-N-[3-(ビリジン-2-イル)チオプロパンスルホニル]-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド(1g、1.44mmol)、ビリジン(0.51g、6.50mmol)及び酢酸エチル(10ml)の混合物に塩化アセチル(0.40g、5.06mmol)を添加した。1時間室温で攪拌した後、水(8ml)をこの混合物に添加した。この混合物を3時間室温で攪拌し、酢酸エチル(50ml)で2回抽出した。全有機層を1N塩酸(1ml)、飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒：ヘキサン酢酸エチル(2:1)〕にて精製することにより(3R,5S)-N-[3-(ビリジン-2-イル)チオプロパンスルホニル]-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒ

ドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド(1.99g、2.87mmol、75%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -124.7^\circ$ (c=0.41,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, NH, OH), 1714, 1653 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.652 (3H, s), 1.040 (3H, s), 2.20-2.33 (2H, m), 2.814 (1H, dd, $J=6.0, 15.4\text{Hz}$), 2.943 (1H, dd, $J=7.0, 15.4\text{Hz}$), 3.15-3.43 (4H, m), 3.53-3.66 (3H, m), 3.596 (3H, s), 3.881 (3H, s), 4.387 (1H, dd, $J=6.0, 7.0\text{Hz}$), 4.466 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 5.01-5.10 (1H, br), 6.173 (1H, s), 6.651 (1H, s), 6.96-7.47 (8H, m), 8.398 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 9.16-9.66 (1H, br).

元素分析値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_8\text{S}_2\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C, 52.78; H, 5.81; N, 5.77. 実測値: C, 52.77; H, 5.72; N, 6.14.

【0040】実施例10

(3R,5S)-N-[3-(ビリジン-2-イル)チオプロパンスルホニル]-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド

【化21】

ドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド(0.63g、0.858mmol、60%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -114.4^\circ$ (c=0.35,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3400-2400 (br, NH), 1732, 1674 (C=O).

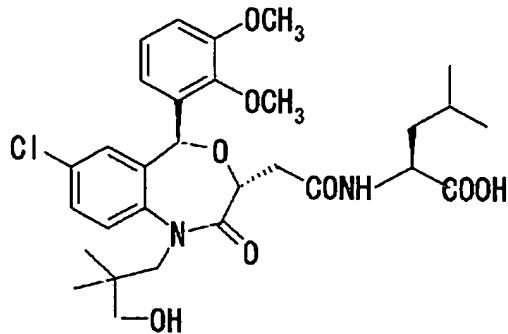
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.946 (3H, s), 1.007 (3H, s), 2.025 (3H, s), 2.15-2.33 (2H, m), 2.827 (1H, dd, $J=5.2, 14.6\text{Hz}$), 2.932 (1H, dd, $J=5.8, 14.6\text{Hz}$), 3.231 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.26-3.38 (1H, m), 3.52-3.60 (2H, m), 3.625 (3H, s), 3.710 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.861 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.886 (3H, s), 4.346 (1H, d, $J=5.2, 5.8\text{Hz}$), 4.568 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 6.277 (1H, s), 6.683 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.95-7.54 (8H, m), 8.38-8.41 (1H, m), 9.10-9.30 (1H, br).

【0041】実施例 11

N-[3-(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒ

ジメトキシフェニル) -1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] -L-ロイシン

【化22】



(1) (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1. 0 g), L-ロイシンエチルエステル塩酸塩 (0. 49 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (12 m l) 溶液を氷冷下にかきまぜながらシアノリン酸ジエチル (0. 41 g) とトリエチルアミン (0. 54 g) を加えた。反応液を室温で30分間かくはんした後、酢酸エチル (50 m l) を加え、5%硫酸水素カリウム水溶液水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液、ヘキサン: 酢酸エチル=3: 2) で精製し、N-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] -L-ロイシンエチルエステルを無色結晶として得た。

融点: 148-149°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.638 (3H, s), 0.917 (3H, d, J=3.6Hz), 0.946 (3H, d, J=3.6Hz), 1.046 (3H, s), 1.260 (3H, t, J=7.2Hz), 1.35-1.85 (3H, m), 2.693 (1H, dd, J=5.6, 14.6Hz), 2.913 (1H, dd, J=7.4, 14.6Hz), 3.140 (1H, d, J=12.2Hz), 3.369 (1H, d, J=14.2Hz), 3.607 (3H, s), 3.608 (1H, d, J=14.2Hz), 3.890 (3H, s), 4.160 (2H, q, J=7.2Hz), 4.33-4.58 (3H, m), 6.13-6.22 (2H, m), 6.614 (1H, d, J=2.0Hz), 6.95-7.39 (5H, m).

(2) 実施例11-(1)で得られたN-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] -L-ロイシンエチルエ

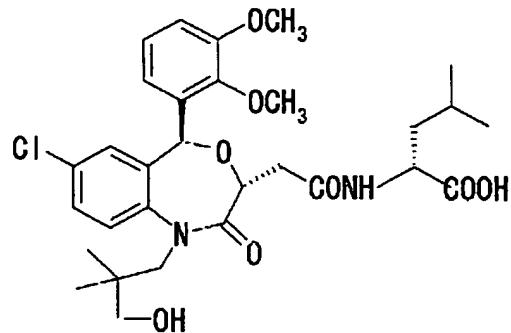
ステル (1. 15 g) のテトラヒドロフラン (10 m l) 及びメタノール (20 m l) 溶液に1規定水酸化ナトリウム (5 m l) を加えて60°Cで30分間かくはんした。反応液を濃縮し、1規定塩酸で中和後、酢酸エチル (50 m l) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に濃縮した。残留物からN-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] ロイシン (0. 81 g) を無色非結晶性固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.640 (3H, s), 0.83-1.02 (6H, m), 1.042 (3H, s), 1.48-1.77 (3H, m), 2.715 (1H, d, d, J=5.8, 14.7Hz), 2.903 (1H, dd, J=7.2, 14.7Hz), 3.159 (1H, d, J=12.0Hz), 3.380 (1H, d, J=14.4Hz), 3.597 (1H, d, J=12.0Hz), 3.598 (3H, s), 3.882 (3H, s), 4.33-4.58 (3H, m), 6.149 (1H, s), 6.33-6.42 (1H, m), 6.618 (1H, d, J=2.0Hz), 6.93-7.42 (3H, m).

【0042】実施例12

N-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] -D-ロイシン

【化23】



(1) (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1. 5 g) とD-ロイシンメチルエステル塩酸塩 (0. 63 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 m l) 溶液を氷冷下に攪拌しながらシアノリン酸ジエチル (0. 61 g) とトリエチルアミン (0. 8 g) を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後、酢酸エチル (60 m l) を加え、5%硫酸水素カリウム水溶液水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液水溶液、水で順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物

をエーテルから再結晶にて精製し、N-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメトキシプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]-D-ロイシンメチルエステルを無色針状結晶として得た。

融点: 110-111°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.643 (3H, s), 0.922 (3H, d, J=3.0 Hz), 0.949 (3H, d, J=1.6 Hz), 1.049 (3H, s), 1.42-1.85 (3H, s), 2.691 (1H, dd, J=6.0, 14.6 Hz), 2.905 (1H, dd, J=6.6, 14.6 Hz), 3.28 (1H, d, J=14.4 Hz), 3.05-3.22 (1H, m), 3.619 (3H, s), 3.722 (3H, s), 4.35-4.68 (3H, m), 6.175 (1H, s), 6.28-6.42 (1H, m), 6.608 (1H, d, J=1.6 Hz), 6.94-7.42 (5H, m).

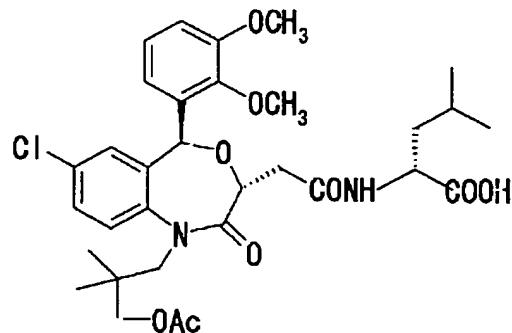
(2) 実施例12-(1)で得られたN-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメトキシプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]-D-ロイシンメチルエステル(1. 28g)のテトラヒドロフラン(10m1)とメタノール(10m1)の溶液に1規定水酸化ナトリウム(10m1)を加えて60℃で40分間攪拌した。反応液を冷却後、水(20m1)を加えてエーテル(30m1)で抽出した。水層部分を分離し、1規定塩酸で溶液のpHを3以下に調整し、酢酸エチル(40m1)で抽出し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残留物よりN-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]-D-ロイシン(1. 2g)を無色非結晶性固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.646 (3H, s), 0.930 (6H, d, J=5.6Hz), 1.033(3H, s), 1.45–1.82(3H, m), 2.693 (1H, dd, J=5.4, 14.5Hz), 2.947(1H, d d, J=7.4, 14.5Hz), 3.178 (1H, d, J=11.8Hz), 3.399 (1H, d, J=14.2Hz), 3.610 (3H, s), 3.610 (3H, s), 3.614 (1H, d, J=11.8Hz), 4.073 (3H, s), 4.363 (1H, dd, J=5.4, 7.2Hz), 4.451 (1H, d, J=14.2Hz), 4.52–4.66 (1H, m), 6.158 (1H, s), 6.57–6.66 (2H, m).

【0043】実施例13

N- [[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル]-D-ロイシン

[424]

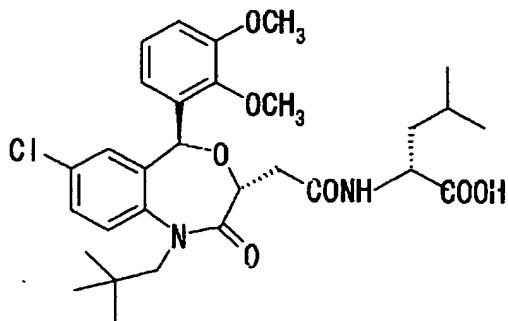


実施例12で得られたN-[[(3R, 5S)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]-D-ロイシン(0.7g)の酢酸エチル(10ml)溶液にビリジン(0.43ml)と塩化アセチル(0.33g)を加えて室温で90分間攪拌した。反応液に水(8ml)を加えて3時間攪拌した後、有機層を分離し、1規定塩酸で洗浄後水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、塩化メチレン:メタノール=10:1)で精製し、N-[[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]-D-ロイシン(0.15g)を無色非結晶性固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.912 (6H, d, J=4.2Hz), 0.952 (3H, s), 0.994 (3H, s), 1.45–1.78 (3H, m), 2.032 (3H, s), 2.699 (1H, dd, J=5.2, 14.5Hz), 2.924 (1H, d, d, J=7.2, 14.5Hz), 3.541 (1H, d, J=14.2Hz), 3.611 (3H, s), 3.732 (1H, d, J=11.0Hz), 3.869 (1H, d, J=11.0Hz), 3.894 (3H, s), 4.338 (1H, dd, J=5.4, 6.7Hz), 4.45–4.63 (2H, m), 6.247 (1H, s), 6.63–6.72 (2H, m), 6.94–7.38 (5H, m).

【0044】实施例14

N- [[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] - D-ロイシン
【化25】



(1) (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1. 0 g) とD-ロイシンメチルエスチル塩酸塩 (0. 47 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (12 m1) 溶液を0°Cで搅拌しながら、シアノリン酸ジエチル (0. 42 g) とトリエチルアミン (0. 55 g) を加えた。反応液を室温で20分間搅拌した後、水 (50 m1) を加えて酢酸エチル (50 m1) で抽出した。有機層を5%硫酸水素カリウム水溶液、饱和炭酸水素ナトリウム水溶液、饱和食盐水で順に洗净し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液、ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) で精製し、N-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] -D-ロイシンメチルエスチルを無色非结晶性固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.83-1.02 (15H, m), 1.48-1.75 (3H, m), 2.695 (1H, dd, J=6.2, 14.5Hz), 2.899 (1H, dd, J=6.6, 14.5Hz), 3.369 (1H, d, J=13.4Hz), 3.622 (3H, s), 3.709 (3H, s), 3.892 (3H, s), 4.362 (1H, t, J=5.8 Hz), 4.514 (1H, d, J=13.4Hz), 4.56-4.68 (1H, m), 6.276 (1H, s), 6.35-6.46 (1H, m), 6.601 (1H, d, J=1.4Hz), 6.95-7.38 (5H, m).

(2) 実施例14-(1)で得られたN-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] -D-ロイシンメチルエスチル (1. 1 g) のテトラヒドロフラン (5 m1) 及びメタノール (10 m1) 溶液に1規定水酸化ナトリウム (5 m1) を加えて60°Cで20分間搅拌した。反応液に水 (20 m1) を加え、1規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物よりN-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-

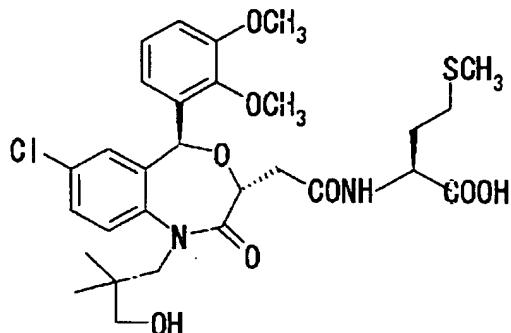
-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] -D-ロイシン (0. 95 g) が無色非结晶性固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.83-1.02 (15H, m), 1.45-1.75 (3H, m), 2.713 (1H, dd, J=5.2, 14.2Hz), 2.951 (1H, dd, J=7.2, 14.2Hz), 3.370 (1H, d, J=14.0Hz), 3.615 (3H, s), 3.891 (3H, s), 4.350 (1H, dd, J=5.2, 7.3Hz), 4.42-4.62 (2H, m), 6.257 (1H, s), 6.608 (1H, s), 6.64-6.77 (1H, m), 6.93-7.38 (5H, m).

【0045】実施例15

N-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] -L-メチオニン

【化26】



(1) (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1. 0 g) とL-メチオニンメチルエスチル塩酸塩 (0. 46 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (12 m1) 溶液を0°Cで搅拌しながら、シアノリン酸ジエチル (0. 41 g) 及びトリエチルアミン (0. 54 g) を加えた。反応液を室温で30分間搅拌した後、水 (30 m1) を加えて酢酸エチル (50 m1) で抽出した。有機層を5%硫酸水素カリウム水溶液、饱和炭酸水素ナトリウム水溶液、食盐水で順に洗净し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、析出した結晶をエーテルを加えろ取し、N-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] -L-メチオニンメチルエスチルを無色針状結晶 (0. 96 g) として得た。

融点: 145-146°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.640 (3H, s), 1.85-2.25 (2H, m), 2.102 (3H, s), 2.509 (2H, t, J=7.6Hz), 2.710

(1H, dd, $J=5.6, 14.6\text{Hz}$), 2.923 (1H, dd, $J=7.8, 14.6\text{Hz}$), 3.143 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.380 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 3.579 (3H, s), 3.609 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.736 (3H, s), 3.892 (3H, s), 4.35-4.52 (2H, m), 4.63-4.73 (1H, m), 6.155 (1H, s), 6.456 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.617 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.94-7.42 (5H, m).

(2) 実施例15-(1)で得られたN-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]-L-メチオニンメチルエステル(0.9g)のテトラヒドロフラン(5m1)とメタノール(15m1)溶液に1規定水酸化ナトリウム(4m1)を加えて60°Cで40分間攪拌した。反応液に水(30m1)を加えてエーテル(30m1)で抽出した。水層に1規定塩酸を加えて溶液のpHを3以下に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残留物より得られる結晶を酢酸エチルとヘキサンから再結晶してN-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]-L-メチオニン(0.76g)を無色プリズム結晶として得た。

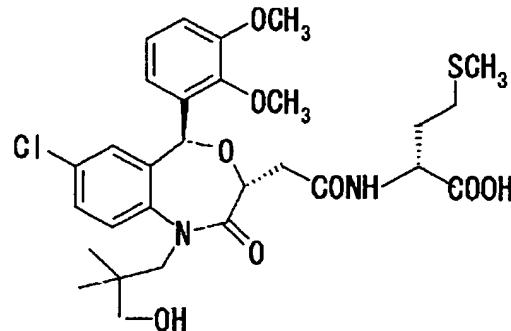
融点: 129-130°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.644 (3H, s), 1.047 (3H, s), 1.85-2.35 (5H, m), 2.45-2.65 (2H, m), 2.729 (1H, d, d, $J=5.6, 14.6\text{Hz}$), 2.915 (1H, dd, $J=7.4, 14.6\text{Hz}$), 3.169 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.397 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 3.606 (3H, s), 3.615 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.889 (3H, s), 4.34-4.52 (2H, m), 4.58-4.73 (1H, m), 6.159 (1H, s), 6.625 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.64-6.73 (1H, m), 6.94-7.42 (5H, m).

【0046】実施例16

N-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]-D-メチオニン

【化27】



(1) (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(2.0g), D-メチオニンメチルエステル塩酸塩(1.0g)を実施例15と同様に反応処理し、N-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]-D-メチオニンメチルエステル(1.9g)を無色結晶として得た。

融点: 142-143°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.641 (3H, s), 1.050 (3H, s), 1.85-2.25 (2H, m), 2.062 (3H, s), 2.45-2.58 (2H, m), 2.704 (1H, dd, $J=6.0, 14.8\text{Hz}$), 2.925 (1H, dd, $J=6.6, 14.8\text{Hz}$), 3.05-3.22 (1H, m), 3.386 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 3.624 (1H, d, $J=11.8\text{Hz}$), 3.625 (3H, s), 3.793 (3H, s), 4.090 (3H, s), 4.390 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.481 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 4.63-4.75 (1H, m), 6.182 (1H, s), 6.571 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.616 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.96-7.42 (5H, m).

(2) 実施例16-(1)で得られたN-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]-D-メチオニンメチルエステル(1.7g)を1規定水酸化ナトリウム(6m1)を用いて実施例15と同様にアルカリ加水分解し、N-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]-D-メチオニン(1.5g)を無色非結晶性固体として得た。

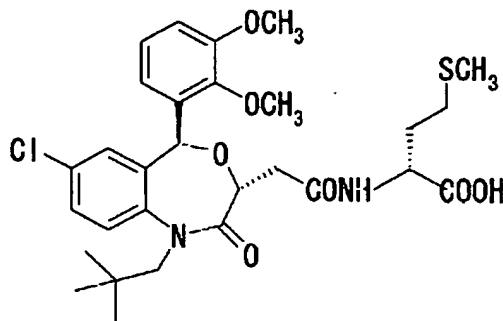
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.647 (3H, s), 1.030 (3H, s), 1.85-2.28 (2H, m), 2.051 (3H, s), 2.526 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.706 (1H, dd, $J=5.2, 14.6\text{Hz}$), 2.952 (1H, d, $J=7.4, 14.6\text{Hz}$), 3.191 (1H, d, $J=11.8\text{Hz}$), 3.396

(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 3.613 (3H, s), 3.621 (1H, d, $J=11.8\text{Hz}$), 3.892 (3H, s), 4.22-4.75 (3H, m), 6.168 (1H, s), 6.614 (1H, br), 6.85-7.43 (5H, m).

【0047】実施例17

N-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]-D-メチオニン

【化28】



(1) (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1. 5g) とD-メチオニンメチルエステル塩酸塩 (0. 71g) を実施例15の場合と同様に反応処理し、N-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]-D-メチオニンメチルエステルを無色結晶 (1. 6g) として得た。

融点: 103-104°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.946 (9H, s), 1.85-2.25 (2H, m), 2.049 (3H, s), 2.42-2.58 (2H, m), 2.709 (1H, d, $J=6.2, 14.6\text{Hz}$), 2.908 (1H, dd, $J=6.6, 14.6\text{Hz}$), 3.367 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 3.631 (3H, s), 3.739 (3H, s), 3.894 (3H, s), 4.377 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.512 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 4.63-4.75 (1H, m), 6.290 (1H, s), 6.58-6.68 (2H, m), 6.95-7.38 (5H, m).

(2) 実施例17-(1)で得られたN-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]-D-メチオニンメチルエステル (1. 3g) を1規定水酸化ナトリウム (8m1) を使用してアルカリ加水分解し、N-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]-D-メチオニン (0. 92g) を無色結晶として得た。

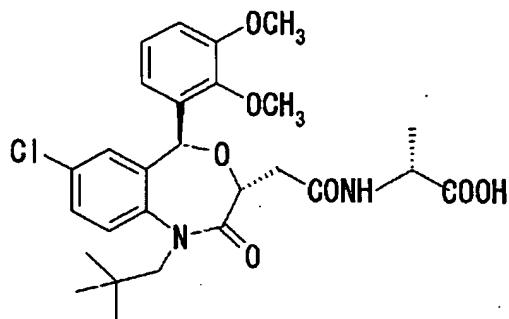
融点: 161-162°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.938 (9H, s), 1.92-2.28 (2H, m), 2.039 (3H, s), 2.533 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.728 (1H, dd, $J=5.4, 14.5\text{Hz}$), 2.973 (1H, dd, $J=7.4, 14.5\text{Hz}$), 3.372 (1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 3.627 (3H, s), 3.895 (3H, s), 4.379 (1H, dd, $J=5.4, 7.4\text{Hz}$), 4.490 (1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 4.62-4.75 (1H, m), 6.274 (1H, s), 6.622 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 6.88-7.42 (5H, m).

【0048】実施例18

(2R)-2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピオニ酸

【化29】



(1) (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1g, 2.16mmol) とD-アラニン tert-ブチルエステル塩酸塩 (0.41g, 2.27mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10ml) にシアノりん酸ジエチル (0.39g, 2.38mmol)、次いでトリエチルアミン (0.55g, 5.41mmol) を室温で添加した。この混合物を室温で30分間攪拌した後、酢酸エチル (100ml) で希釈した。これを水、5%硫酸水素カリウム水溶液水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン (1:1) から再結晶させて精製することにより (2R)-2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピオニ酸 tert-ブチル (1.3g, 2.21mmol, quant) を無色平板状晶として得た。

融点 127-128°C.

$[\alpha]_D^{22} -162.6^\circ$ ($c=0.25$,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3329 (br, NH), 1732, 1678 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.941 (9H, s), 1.376 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.454 (9H, s), 2.679 (1H, dd, $J=6.6, 14.4\text{Hz}$), 2.848 (1H, dd, $J=6.2, 14.4\text{Hz}$), 3.353 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 3.626 (3H, s), 3.890 (3H, s), 4.36-4.54

(3H, m), 6.287 (1H, s), 6.437 (1H, d, J=7.8Hz), 6.594 (1H, d, J=1.4Hz), 6.95-7.31 (5H, m).

元素分析値 ($C_{31}H_{41}N_2O_7ClO.5H_2O$) 計算値: C, 62.25; H, 7.08; N, 4.68. 実測値: C, 62.09; H, 7.08; N, 4.49.

(2) 実施例18-(1)で得られた(2R)-2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロパン酸 tert-ブチル (0.75g, 1.27mmol) とトリフルオロ酢酸 (2ml) を混合し、10分間室温で攪拌した後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶させて精製することにより (2R)-2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピオン酸 (0.53g, 0.994mmol, 78%) を無色針状晶として得た。

融点 184-186°C.

$[\alpha]_D^{22} -198.5^\circ$ (c=0.12,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, NH), 1732, 1668 (C=O).

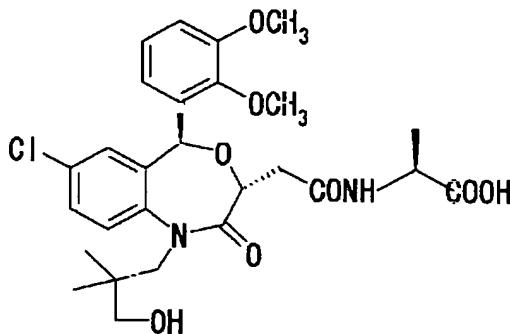
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.939 (9H, s), 1.445 (3H, d, J=7.2Hz), 2.710 (1H, dd, J=5.4, 14.6Hz), 2.939 (1H, dd, J=7.4, 14.6Hz), 3.370 (1H, d, J=13.8Hz), 3.625 (3H, s), 3.896 (3H, s), 4.371 (1H, dd, J=5.4, 7.4Hz), 4.493 (1H, d, J=13.8Hz), 4.559 (1H, quintet, J=7.2Hz), 6.277 (1H, s), 6.617 (1H, d, J=1.6Hz), 6.703 (1H, d, J=7.2Hz), 6.97-7.34 (5H, m).

元素分析値 ($C_{27}H_{33}N_2O_7Cl$) 計算値: C, 60.84; H, 6.24; N, 5.26. 実測値: C, 60.94; H, 6.60; N, 4.99.

【0049】実施例19

(2S)-2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピオン酸

【化30】



(1) (3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (0.5g, 1.05mmol) と L-アラニンエチルエステル塩酸

塩 (0.18g, 1.15mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (5ml) にシアノノリん酸ジエチル (0.19g, 1.15mmol) 次いでトリエチルアミン (0.26g, 2.62mmol) を室温で添加した。この混合物を室温で30分間攪拌した後、酢酸エチル (100ml) で希釈し、水、5%硫酸水素カリウム水溶液水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン (1:4) から再結晶により精製することにより (2S)-2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピオノ酸エチル (0.62g, 1.07mmol, 100%) を無色プリズム晶として得た。

融点 130-132°C.

$[\alpha]_D^{22} -191.4^\circ$ (c=0.17,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (br, OH, NH), 1739, 1655 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.641 (3H, s), 1.044 (3H, s), 1.256 (3H, t, J=7.4Hz), 1.396 (3H, d, J=7.4Hz), 2.700 (1H, dd, J=5.6, 14.8Hz), 2.903 (1H, dd, J=7.4, 14.8Hz), 3.141 (1H, d, J=11.6Hz), 3.374 (1H, d, J=14.6Hz), 3.608 (3H, s), 3.610 (1H, d, J=11.6Hz), 3.888 (3H, s), 4.183 (2H, q, J=7.4Hz), 4.38-4.55 (3H, m), 6.159 (1H, s), 6.270 (1H, d, J=6.6Hz), 6.610 (1H, s), 6.96-7.35 (5H, m).

元素分析値 ($C_{29}H_{37}N_2O_8Cl \cdot H_2O$) 計算値: C, 58.53; H, 6.61; N, 4.71. 実測値: C, 58.27; H, 6.46; N, 4.57.

(2) 実施例19-(1)で得られた(2S)-2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピオノ酸エチル (0.52g, 0.901mmol)、1N水酸化ナトリウム水溶液 (2.5ml)、及びエタノール (5ml) の混合物を30分間60°Cで攪拌した。この混合物を水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。全有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン (1:1) から再結晶し精製することにより (2S)-2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピオノ酸 (0.44g, 0.801mmol, 89%) を無色粉末として得た。

融点 133-135°C.

$[\alpha]_D^{22} -188.5^\circ$ (c=0.23,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH, NH), 1732, 1651 (C=O).

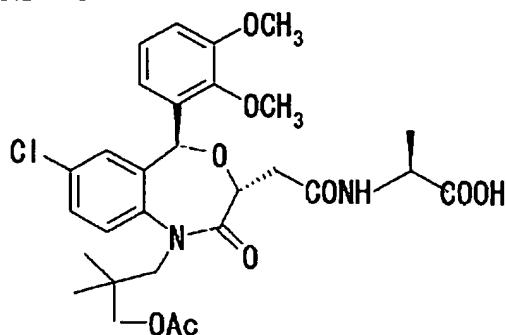
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.645 (3H, s), 1.040 (3H, s),

1.433 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.725 (1H, dd, $J=6.2, 14.6\text{Hz}$), 2.889 (1H, dd, $J=6.6, 14.6\text{Hz}$), 3.164 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.386 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 3.599 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.601 (3H, s), 3.881 (3H, s), 4.37-4.55 (3H, m), 6.158 (1H, s), 6.475 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 6.619 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 6.96-7.36 (5H, m).

【0050】実施例20

(2S)-2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノアプロビオン酸

【化31】



実施例19-(2)で得られた(2S)-2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノアプロビオン酸(0.24g、0.437mmol)、ビリジン(0.16g、1.97mmol)及び酢酸エチル(5ml)の混合物に塩化アセチル(0.12g、1.53mmol)を添加した。60°Cで3時間攪拌した後、水(4ml)をこの混合物に添加した。この混合物を室温で一夜攪拌した後、酢酸エチル(50ml)で2回抽出した。全有機層を1N塩酸(1ml)、飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより(2S)-2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノアプロビオン酸(60mg、0.102mmol、23%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -170.7^\circ$ ($c=0.13$,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, NH), 1732, 1668 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.892, 0.932, 0.987 (total 3H, each s), 1.26-1.36 (3H, m), 1.969, 2.005 (each 1/2 \times 3H, s), 2.55-2.75 (1H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 3.460 (1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 3.575, 3.586 (total 3H, each s), 3.68-3.89 (2H, m), 3.874 (3H, s), 4.33-4.49 (3H, m), 6.227 (1H, s), 6.610 (1H, s), 6.97-7.31 (5H, m).

元素分析値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl H}_2\text{O}$) 計算値:

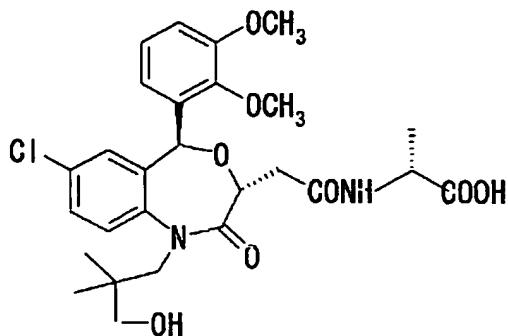
C, 57.19; H, 6.12; N, 4.60. 実測値: C, 57.17; H,

5.98; N, 4.53.

【0051】実施例21

(2R)-2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノアプロビオン酸

【化32】



(1) (3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(0.5g、1.05mmol)とD-アラニンメチルエステル塩酸塩(0.16g、1.15mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(5ml)にシアノリん酸ジエチル(0.19g、1.15mmol)次いでトリエチルアミン(0.26g、2.62mmol)を室温で添加した。この混合物を室温で30分間攪拌した後、酢酸エチル(100ml)で希釈し、水、5%硫酸水素カリウム水溶液水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒: 酢酸エチルヘキサン(2:1)〕精製することにより(2R)-2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノアプロビオン酸メチル(0.61g、1.08mmol、100%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -173.9^\circ$ ($c=0.27$,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (br, OH, NH), 1743, 1660 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.643 (3H, s), 1.048 (3H, s), 1.409 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.679 (1H, dd, $J=6.6, 14.8\text{Hz}$), 2.894 (1H, dd, $J=6.8, 14.8\text{Hz}$), 3.145 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 3.383 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 3.57-3.66 (1H, br), 3.619 (3H, s), 3.738 (3H, s), 3.890 (3H, s), 4.381 (1H, dd, $J=6.6, 6.8\text{Hz}$), 4.482 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.564 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 6.174 (1H, s), 6.428 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.608 (1H, s), 6.96-7.35 (5H, m).

元素分析値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl H}_2\text{O}$) 計算値: C, 58.79; H, 6.34; N, 4.90. 実測値: C, 58.67; H, 6.40; N,

4.74.

(2) 実施例21-(1) で得られた(2R)-2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピオン酸メチル(0.51g, 0.906mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(2.5ml)、及びエタノール(5ml)の混合物を30分間60°Cで攪拌した。この混合物を水(50ml)で希釈し、酸性化した後、酢酸エチル(50ml)で2回抽出した。全有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルへキサン(1:1)から再結晶させて精製することにより(2R)-2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピオン酸(0.37g, 0.674mmol, 74%)を無色粉末として得た。

融点 130-132°C.

$[\alpha]_D^{22} -173.9^\circ$ (c=0.36,).

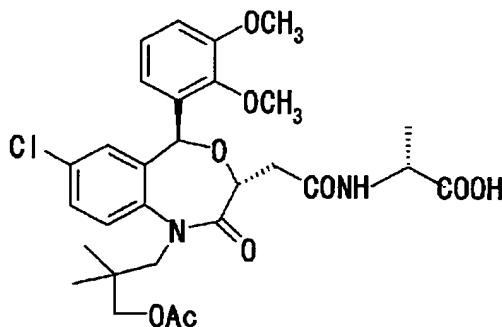
IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH, NH), 1732, 1658 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.650 (3H, s), 1.035 (3H, s), 1.436 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.690 (1H, dd, $J=5.8, 14.6\text{Hz}$), 2.926 (1H, dd, $J=7.0, 14.6\text{Hz}$), 3.177 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.393 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 3.608 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.610 (3H, s), 3.888 (3H, s), 4.33-4.58 (3H, m), 6.163 (1H, s), 6.608 (1H, s), 6.661 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.96-7.35 (5H, m).

【0052】実施例22

(2R)-2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピオン酸

【化33】



実施例21-(2) で得られた(2R)-2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピオン酸(0.20g, 0.364mmol)、ビリジン(0.13g, 1.64mmol)及び酢酸エチル(5ml)の混合物に塩化アセチル(0.10g, 1.28mmol)を添加した。60°Cで3時間攪拌した後、水(4ml)をこの混合物に添加した。この混合物を室温で一夜攪拌した後、酢酸エチル(50ml)で2回抽出した。全有機層を1N 塩酸(1ml)、飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより(2R)-2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピオン酸(60mg, 0.102mmol, 28%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -142.5^\circ$ (c=0.11,).

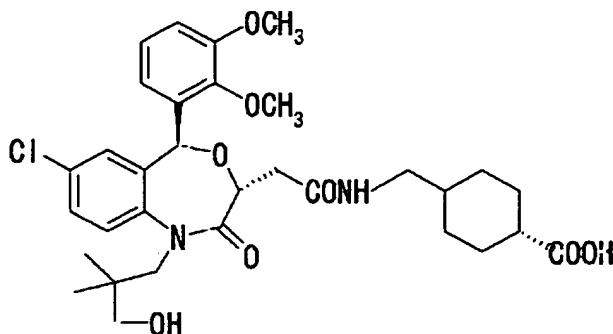
IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, NH), 1730, 1666 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.892, 0.934, 0.989 (total 3H, each s), 1.25-1.35 (3H, m), 1.971, 2.005 (each 1/2 \times 3H, s), 2.55-2.75 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.458 (1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 3.577, 3.586 (total 3H, each s), 3.68-3.81 (2H, m), 3.870 (3H, s), 4.35-4.57 (3H, m), 6.227 (1H, s), 6.612 (1H, s), 6.94-7.31 (5H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$ H_2O) 計算値: C, 57.19; H, 6.12; N, 4.60. 実測値: C, 57.41; H, 5.73; N, 4.73.

【0053】実施例23

トランス-4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸

【化34】



(1) (3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(1g、2.09mmol)とトラネキサム酸メチル塩酸塩(0.46g、2.19mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(10ml)にシアノリン酸ジエチル(0.37g、2.30mmol)、次いでトリエチルアミン(0.46g、4.60mmol)を室温で添加した。この混合物を室温で30分間攪拌した後、酢酸エチル(50ml)で希釈した。これを水、5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: 酢酸エチル)にて精製することにより、トランス-4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸メチル(1.2g、1.98mmol、95%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -186.0^\circ$ (c=0.24,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3500-3200 (br, OH), 1732, 1653 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.639 (3H, s), 0.85-0.99 (2H, m), 1.048 (3H, s), 1.27-1.50 (3H, m), 1.77-1.84 (2H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 2.17-2.29 (1H, m), 2.641 (1H, dd, J=6.2, 14.2Hz), 2.837 (1H, dd, J=7.4, 14.2Hz), 3.05-3.20 (3H, m), 3.378 (1H, d, J=14.6Hz), 3.606 (1H, d, J=11.4Hz), 3.608 (3H, s), 3.670 (3H, s), 3.894 (3H, s), 4.37-4.48 (2H, m), 5.912 (1H, br), 6.156 (1H, s), 6.614 (1H, d, J=2.0Hz), 6.97-7.40 (5H, m).

元素分析値 ($\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl}$) 計算値: C, 62.80; H, 6.87; N, 4.44. 実測値: C, 62.82; H, 7.06; N, 4.20.

(2) 実施例23-(1) で得られたトランス-4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-

ロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸メチル(1.0g、1.58mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(3.5ml)及びエタノール(10ml)の混合物を60°Cで1時間攪拌した。この混合物を水(50ml)で希釈し、酸性化した後、酢酸エチル(50ml、2回)で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: 酢酸エチル)にて精製することによりトランス-4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸(0.50g、0.810mmol、51%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -194.3^\circ$ (c=0.26,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH), 1712, 1653 (C=O).

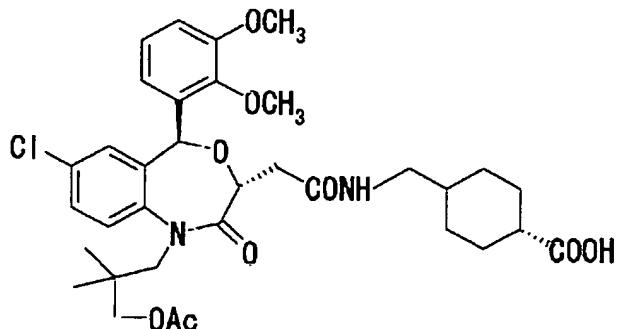
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.641 (3H, s), 0.88-1.00 (2H, m), 1.048 (3H, s), 1.26-1.53 (3H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 2.00-2.05 (2H, m), 2.19-2.31 (1H, m), 2.648 (1H, dd, J=6.0, 14.4Hz), 2.841 (1H, dd, J=7.0, 14.4Hz), 3.06-3.18 (3H, m), 3.379 (1H, d, J=14.2Hz), 3.604 (1H, d, J=11.4Hz), 3.606 (3H, s), 3.892 (3H, s), 4.37-4.48 (2H, m), 5.958 (1H, br), 6.154 (1H, s), 6.616 (1H, d, J=2.0Hz), 6.99-7.40 (5H, m).

元素分析値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl}$) 計算値: C, 62.28; H, 6.70; N, 4.54. 実測値: C, 62.07; H, 6.81; N, 4.61.

【0054】実施例24

トランス-4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸

【化35】



実施例23-(2) で得られたトランス-4-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸(0.3g、0.486mmol)、ビリジン(0.17g、2.19mmol)及び酢酸エチル(5ml)の混合物に室温で塩化アセチル(0.13g、1.70mmol)を添加した。1.5時間室温で攪拌した後、水(5ml)をこの混合物に添加した。この混合物を一夜攪拌し、有機層を1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮することによりトランス-4-[[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸(0.28g、0.425mmol、87%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -177.9^\circ$ (c=0.32,).

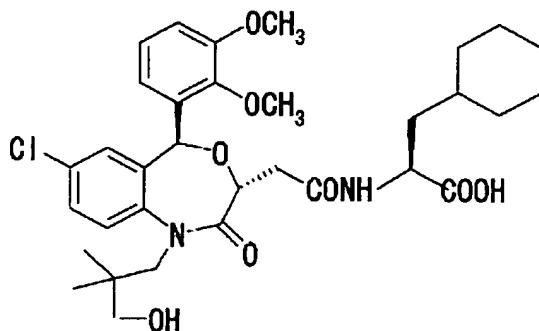
IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH), 1732, 1678 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85-1.08 (2H, m), 0.945 (3H, s), 1.013 (3H, s), 1.26-1.52 (3H, m), 1.75-1.88 (2H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 2.029 (3H, s), 2.18-2.30 (1H, m), 2.643 (1H, dd, $J=5.4, 13.8\text{Hz}$), 2.831 (1H, dd, $J=7.2, 13.8\text{Hz}$), 3.05-3.15 (2H, m), 3.531 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 3.608 (3H, s), 3.714 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 3.861 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.892 (3H, s), 4.376 (1H, dd, $J=5.4, 7.2\text{Hz}$), 4.533 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 6.061 (1H, br), 6.253 (1H, s), 6.639 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.96-7.37 (5H, m).

元素分析値 ($\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$) 計算値: C, 61.95; H, 6.58; N, 4.25. 実測値: C, 62.05; H, 6.70; N, 4.11.

【0055】実施例25

N-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]- (S)-シクロヘキシルアラニンメチルエステル(1.3g)のテトラヒドロフラン(6ml)とメタノール(1.5ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム(5ml)を加えて60°Cで30分間攪拌した。反応液に水(50ml)を加え



(1) (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(1.0g)と(S)-シクロヘキシルアラニンメチルエステル塩酸塩(0.51g)を実施例15で述べられた方法に従って反応処理し、N-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]- (S)-シクロヘキシルアラニンメチルエステル(1.3g)を無色非結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.640 (3H, s), 1.046 (3H, s), 0.75-1.85 (13H, m), 2.698 (1H, dd, $J=5.6, 14.4\text{Hz}$), 2.85-2.97 (1H, m), 3.05-3.45 (2H, m), 3.610 (3H, s), 3.707 (3H, s), 3.894 (3H, s), 4.15-4.68 (3H, m), 6.08-6.25 (1H, m), 6.157 (1H, s), 6.622 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.95-7.42 (5H, m).

(2) 実施例25-(1)で得られたN-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]- (S)-シクロヘキシルアラニンメチルエステル(1.3g)のテトラヒドロフラン(6ml)とメタノール(1.5ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム(5ml)を加えて60°Cで30分間攪拌した。反応液に水(50ml)を加え

て希釈し、1規定塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物からN-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]-S-シクロヘキシルアラニン(1. 1g)を無色非結晶性固体として得た。

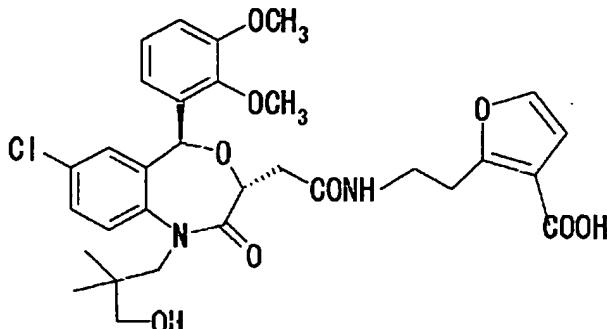
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.649 (3H, s), 0.75-1.83 (13H, m), 1.043 (3H, s), 2.717 (1H, dd, J=5.8, 14.5Hz), 2.904 (1H, dd, J=7.4, 14.5Hz), 3.162 (1H, d, J=12.2

Hz), 3.383 (1H, d, J=14.4Hz), 3.601 (3H, s), 3.608 (1H, d, J=12.2Hz), 4.072 (3H, s), 4.35-4.63 (3H, m), 6.153 (1H, s), 6.27-6.36 (1H, m), 6.623 (1H, d, J=2.0Hz), 6.96-7.42 (5H, m).

【0056】実施例26

2-[2-[[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]エチル]フラン-3-カルボン酸

【化37】



(1) 方法A: 3-メトキシカルボニルフラン-2-酢酸メチル 1. 287g (6. 494mmol) のメタノール (50m1) 溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム 1. 23g (32. 5mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで3回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1次いで1/1)にて精製し、2-(2-ヒドロキシエチル)フラン-3-カルボン酸メチルを得た。

方法B: 3-メトキシカルボニルフラン-2-酢酸メチル 78.6g (0.4mol) のテトラヒドロフラン (150m1) 溶液に、氷冷下1M ポラン-テトラヒドロフラン溶液(400m1, 0.4mol)を滴下し、70°Cで2時間攪拌した。反応液に氷冷下水(10m1)を加えて反応を停止させ、溶媒を減圧留去した。残留物に水(100m1)を加えて酢酸エチル(100m1)で2回抽出した。抽出液を1規定塩酸と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[展開溶媒: ヘキサン酢酸エチル(10: 1次いで1: 1)]で精製して 2-(2-ヒドロキシエチル)フラン-3-カルボン酸メチルを得た。

無色液体 収量53.3g 収率79%

IR ν_{max} (neat) cm⁻¹: 3417, 2953, 2889, 1718, 1601, 1520, 1444, 1313, 1201, 1159, 1134, 1088, 1049, 995, 744.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.21 (1H, brs), 3.27 (2H, t, J=

6.2Hz), 3.83 (3H, s), 3.93 (2H, t, J=6.1Hz), 6.66 (1H, d, J=2.2Hz), 7.29 (1H, d, J=2.2Hz).

(2) 方法C: 実施例26-(1)で得られた2-(2-ヒドロキシエチル)フラン-3-カルボン酸メチル (39. 08g, 229. 7mmol)、トリフェニルホスフィン、フタルイミド (33. 8g, 230mmol) のテトラヒドロフラン (300m1) 溶液に水冷下、40%アゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液 (100g, 230mmol) を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=1/1)、2-(2-フタルイミドエチル)フラン-3-カルボン酸メチルを得た。これをこれ以上精製することなく、次の反応に用いた。上で得た2-(2-フタルイミドエチル)フラン-3-カルボン酸メチル、ヒドラジン・一水和物 (1. 1m1, 230mmol) のエタノール (500m1) 溶液を1時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、粗生成物を酢酸エチルを加えて攪拌し、沈殿を沪過、酢酸エチルで洗浄した。集めた沪液を濃縮した後、メタノール (200m1) に溶解し、濃塩酸 (25m1) で処理した。これを濃縮した後、酢酸エチルを加え、生じた沈殿を集めて、2-(2-アミノエチル)フラン-3-カルボン酸メチル・塩酸塩を得た。

淡褐色粉末 収量22. 38g 収率57%

方法D: 実施例26-(1)で得られた、2-(2-ヒドロキシエチル)フラン-3-カルボン酸メチル (10.2g, 60mmol) とトリエチルアミン (11.7m1, 84mmol) の酢酸エチル (100m1)

溶液に氷冷下 メタンスルホニルクロリド(4.88ml、63mmol)を加えて10分間攪拌した 不溶物を沪去し 溶媒を減圧留去した。残留物とフタルイミドカリウム(14.45g、78mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(200ml)混合液を110°Cで15時間攪拌した 反応液を水(1000ml)で希釈し 酢酸エチル(300ml×3)で抽出した 抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物にヘキサン-酢酸エチルを加えて結晶を沪取した 結晶を再度酢酸エチルに溶解し 2規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し 無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物にヘキサン-ジエチルエーテルを加えて結晶を沪取して 2-(2-フタルイミドエチル)フラン-3-カルボン酸メチル(1.0g、56%)を得た

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.37 (2H, t, J=6.6Hz), 3.68 (3H, s), 4.02 (2H, t, J=6.6Hz), 6.62 (1H, d, J=2.0Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.65-7.78 (2H, m), 7.78-7.90 (2H, m).

上で得た2-(2-フタルイミドエチル)フラン-3-カルボン酸メチル(50g、0.167mol)とヒドラジン-水和物(16.2ml、0.334mol)のエタノール(700ml)混合液を1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチル(600ml)を加えて不溶物を沪去し、さらに不溶物を酢酸エチル(400ml×3)で洗浄した。酢酸エチル溶液を合わせて減圧留去し 残留物をメタノール(20ml)に溶解した。氷冷下、濃塩酸(13.9ml)を加えて塩酸塩とし、酢酸エチル-ジエチルエーテルを加えて、析出した結晶を沪取して 2-(2-アミノエチル)フラン-3-カルボン酸メチル・塩酸塩(16.4g、48%)を得た

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 3.233.44 (4H, m), 3.84 (3H, s), 6.73 (1H, d, J=2.2Hz), 7.52 (1H, d, J=1.8Hz).

(3) (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(11.7g、24.6mmol)、実施例26-(2)で得られた2-(2-アミノエチル)フラン-3-カルボン酸メチル・塩酸塩(5.05g、24.6mmol)、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(4.04ml、27.0mmol)、トリエチルアミン(5.13ml、36.8mmol)のテトラヒドロフラン(80ml)溶液に攪拌しながら、室温でシアノリン酸ジエチル(4.10ml、27.0mmol)を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で1時間攪拌した。生じた沈殿を集め、水で洗浄後、乾燥して、2-[2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(17g、32.9mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(0.3ml)のテトラヒドロフラン溶液(150ml)に塩化チオニル(11.7g、98.7mmol)を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(100ml)に溶解し、実施例26-(2)で得られた2-(2-アミノエチル)フラン-3-カルボン酸メチル・塩酸塩(8.2g、42.8mmol)、トリエチルアミン(10.8g、107mmol)及びテトラヒドロフラン(100ml)の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、酢酸エチル(200ml)で希釈した。これを1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラ

白色粉末 収量13.67g 収率88%

融点81-83°C.

[α]_D²²-175.6° (c=0.994, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.63 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.59 (1H, dd, J=5.5Hz, 14.3Hz), 2.83 (1H, dd, J=7.6, 14.2Hz), 3.073.23 (3H, m), 3.35 (1H, d, J=14.2Hz), 3.513.63 (3H, m), 3.60 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.184.25 (1H, m), 4.354.45 (2H, m), 6.13 (1H, s), 6.38 (1H, brt, J=5.5Hz), 6.59 (1H, d, J=1.8Hz), 6.66 (1H, d, J=2.2Hz), 6.98 (1H, dd, J=3.2, 6.6Hz), 7.137.19 (2H, m), 7.27 (1H, d, J=1.8Hz), 7.347.39 (2H, m); IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3439, 3318, 2942, 1717, 1663, 1481, 1281, 1067.

元素分析値 (C₂₂H₂₇ClN₂O₃ 1.0DMF) 計算値: C, 59.87; H, 6.32; N, 5.98. 実測値: C, 59.77; H, 6.33; N, 5.76.

(4) 方法E: 実施例26-(3)で得られた2-[2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]エチル]フラン-3-カルボン酸メチル(12.85g、20.43mmol)のメタノール(100ml)-テトラヒドロフラン(80ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(40ml)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水で希釈し、得られた水溶液に攪拌しながら1規定塩酸(45ml)を滴下した。生じた沈殿を集め、水で洗浄後、乾燥して、2-[2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]エチル]フラン-3-カルボン酸を得た。

白色粉末 収量11.31g 収率90%

方法F: 実施例1-(1)で得られた(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(17g、32.9mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(0.3ml)のテトラヒドロフラン溶液(150ml)に塩化チオニル(11.7g、98.7mmol)を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(100ml)に溶解し、実施例26-(2)で得られた2-(2-アミノエチル)フラン-3-カルボン酸メチル・塩酸塩(8.2g、42.8mmol)、トリエチルアミン(10.8g、107mmol)及びテトラヒドロフラン(100ml)の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、酢酸エチル(200ml)で希釈した。これを1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラ

ムクロマト〔展開溶媒：酢酸エチルヘキサン(2:1)〕で精製することにより 2-[2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]エチル]フラン-3-カルボン酸メチル(22.1 g, 32.9 mmol, 100%)を無色非晶状固体として得た。

〔a〕_D²² 174.4° (c = 0.27,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3319 (NH), 1722, 1682 (C=O).
¹H-NMR (CDCl_3) δ : 0.934 (3H, s), 1.024 (3H, s), 1.007 (3H, s), 2.024 (3H, s), 2.589 (1H, dd, J = 5.8, 14.2 Hz), 2.803 (1H, dd, J = 7.4, 14.2 Hz), 3.194 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.513 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.550 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.597 (3H, s), 3.711 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.823 (3H, s), 3.855 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.887 (3H, s), 4.369 (1H, dd, J = 5.8, 7.4 Hz), 4.513 (1H, d, J = 14.0 Hz), 6.237 (1H, s), 3.276.37 (1H, br), 6.615 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.636 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.957.36 (6H, m).
元素分析値 ($\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Cl}$) 計算値: C, 60.85; H, 5.86; N, 4.17. 実測値: C, 60.49; H, 5.79; N, 3.88.

上で得られた2-[2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]エチル]フラン-3-カルボン酸メチル(22.1 g, 32.9 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(70ml)及びエタノール(140ml)の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水100mlで希釈し、酸性化後、酢酸エチル(200ml)で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下

濃縮した。残渣をエタノール水(1:1)から再結晶して精製することにより 2-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]エチル]フラン-3-カルボン酸(10.4 g, 16.9 mmol, 51%)を無色粉末として得た。

融点126-129°C.

〔a〕_D²² -190.2° (c=0.990,).

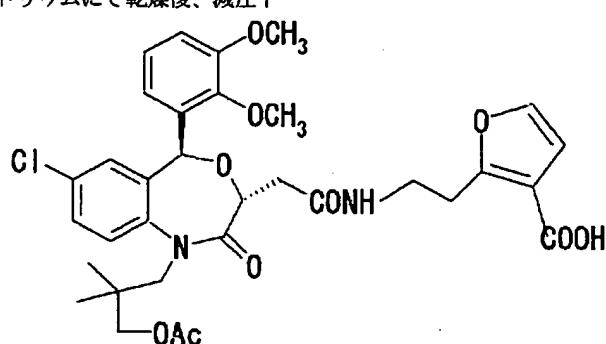
¹H-NMR (CDCl_3) δ : 0.63 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.59 (1H, dd, J =5.3, 14.5Hz), 2.85 (1H, dd, J =7.9, 14.1Hz), 3.133.24 (3H, m), 3.35 (1H, d, J =14.4Hz), 3.463.63 (3H, m), 3.58 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.34 (4.45 (2H, m), 6.12 (1H, s), 6.51 (1H, t, J =5.1Hz), 6.59 (1H, d, J =1.4Hz), 6.69 (1H, d, J =2.0Hz), 6.97 (1H, dd, J =3.8, 6.2Hz), 7.137.17 (2H, m), 7.237.33 (3H, m). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3300-2500, 1659, 1481, 1283, 1063.

元素分析値 ($\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_9$ 0.5H₂O) 計算値: C, 59.66; H, 5.81; N, 4.49. 実測値: C, 59.65; H, 5.87; N, 4.32.

【0057】実施例27

2-[2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]エチル]フラン-3-カルボン酸メチル(22.1 g, 32.9 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(70ml)及びエタノール(140ml)の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水100mlで希釈し、酸性化後、酢酸エチル(200ml)で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下

【化38】



実施例26-(4)で得られた2-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]エチル]フラン-3-カルボン酸(0.762 g, 1.239 mmol)、ビリジン(0.45 ml, 5.57 mmol)の酢酸エチル(20 ml)溶液に室温で塩化アセチル(0.31 ml, 4.34 mmol)を滴下し、そ

のまま2時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1～酢酸エチル)にて精製し、2-[2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]エチル]フラン-3-カルボン酸を得た。

無色泡状物 収量 0.438 g 収率 54%

$[\alpha]_D^{22} -179.9^\circ$ ($c=0.993$,).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, s), 0.99 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.61 (1H, dd, $J=5.8, 14.4\text{Hz}$), 2.83 (1H, dd, $J=7.5, 14.5\text{Hz}$), 3.133.30 (2H, m), 3.473.85 (5H, m), 3.60 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.38 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.51 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 6.23 (1H, s), 6.46 (1H, brt, $J=5.5\text{Hz}$), 6.61 (1H, s), 6.67 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.97 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 7.127.21 (2H, m), 7.277.37 (3H, m).

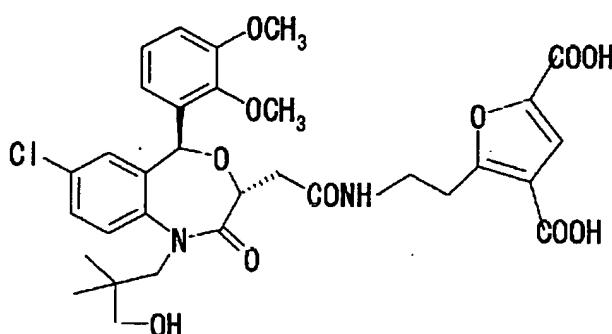
IR ν_{max} (neat) cm^{-1} : 3348, 2941, 1724, 1676, 1479, 1282, 1246, 733.

元素分析値 ($\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}_{10} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C, 59.50; H, 5.75; N, 4.21. 実測値: C, 59.86; H, 5.89; N, 4.16.

【0058】実施例 28

5-[2-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]エチル]フラン-2, 4-ジカルボン酸

【化39】



(1) 3-オキソグルタル酸ジメチル (84.30 g, 0.4841 mol) のビリジン (300 ml) 溶液にクロロホルミル酢酸エチル・カリウム塩 (91.32 g, 0.4841 mol) [クロロ酢酸エチル (123 g, 1 mol)、亜酸エチル (74 g, 1 mol) のジイソプロピルエーテル (500 ml) 溶液に、氷冷下、*tert*-ブロキシカリウム (112 g, 1 mol) を徐々に加え、室温で一晩攪拌し、生じた沈殿を集め、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥して得た (収量 150 g)。] を室温で加えた後、90°Cで1日間攪拌した。反応液を濃縮した後、水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1~2/1~1/1) にて精製し、5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシカルボニルフラン-2-カルボン酸エチルを得た。

淡黄色液体 収量 36.98 g 収率 47%
(原料回収: 24.98 g 回収率 28%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.22 (1H, brt, $J=5.3\text{Hz}$), 3.34 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.86 (3H, s), 3.99 (2H, brq, $J=5.9\text{Hz}$), 4.36 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.40 (1H, s).

IR ν_{max} (neat) cm^{-1} : 3440, 1720, 1263, 1236, 1174, 1076.

(3) 実施例28-(2)で得られた5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシカルボニルフラン-2-カルボン酸エチル (36.98 g, 0.1527 mol)、トリエチルアミン (31.9 ml, 0.229 mol) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に氷冷下、メタンスルホン酸クロリド (21.0 g, 0.183 mol) を滴下し、室温で0.5時間攪拌した。生じた沈殿を沪過、酢酸エチルで洗浄した。集めた沪液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をN,N-ジメチルホルムアミド (300 ml) に溶かし、フタルイミドカリウム (33.9 g, 0.183 mol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を注ぎ、室温で0.5時間攪拌した。生

黄色液体 収量 88.61 g 収率 68%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.85 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.37 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.43 (1H, s). IR ν_{max} (neat) cm^{-1} : 1724, 1275, 1242, 1174, 1076.

(2) 実施例28-(1)で得られた5-エトキシカルボニル-3-メトキシカルボニルフラン-2-酢酸メチル (88.61 g, 0.3279 mol) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、-78°Cで1.0 M ボランのテトラヒドロフラン溶液 (328 ml, 0.328 mol) を滴下し、室温で8時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧

じた沈殿を沪過して集め、水で洗浄して、N-[2-(5-エトキシカルボニル-3-メトキシカルボニルフラン-2-イル)エチル]フタルイミドを得た。

白色粉末 収量4.66g 収率79%

融点122-123°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (3H, t, J=7.1Hz), 3.43 (2H, t, J=6.4Hz), 3.70 (3H, s), 4.07 (2H, t, J=6.4Hz), 4.30 (2H, q, J=7.2Hz), 7.36 (1H, s), 7.697-7.76 (2H, m), 7.797-8.85 (2H, m).

IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 1735, 1716, 1452, 1398, 1367, 1247, 1176, 1081.

(4) 実施例28-(3)で得られたN-[2-(5-エトキシカルボニル-3-メトキシカルボニルフラン-2-イル)エチル]フタルイミド (0.86g, 2.31mmol)、ヒドラジン・一水和物 (0.11m1, 2.31mmol)のエタノール (20m1)溶液を1時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去した後、得られた湿った固体を酢酸エチルで洗浄し、集めた沪液を濃縮し、粗5-(2-アミノエチル)-4-メトキシカルボニルフラン-2-カルボン酸エチルを得た。(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]エチル]フラン-2,4-ジカルボン酸2-エチル4-メチル (0.616g, 0.879mmol)のメタノール (20m1)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (4m1)を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を減圧濃縮した後、水で希釈し、得られた水溶液に搅拌しながら1規定塩酸 (6m1)を滴下した。生じた沈殿を集め、水で洗浄後、乾燥して、5-[2-(5-エトキシカルボニル-3-メトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]エチル]フラン-2,4-ジカルボン酸を得た。

白色粉末 収量0.417g 収率72%

融点155-157°C.

[\alpha]_D²²-171.3° (c=1.006,).

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0.83 (3H, s), 0.93 (3H, s), 2.65 (1H, dd, J=6.9, 14.9Hz), 2.74 (1H, dd, J=6.6, 15.0Hz), 3.19 (1H, d, J=11.4Hz), 3.26 (2H, t, J=6.6Hz), 3.42 (1H, d, J=11.4Hz), 3.54 (2H, t, J=6.6Hz), 3.57 (3H, s), 3.65 (1H, d, J=14.4Hz), 3.88 (3H, s), 4.35 (1H, t, J=6.7Hz), 4.40 (1H, d, J=14.4Hz), 6.15 (1H, s), 6.51 (1H, d, J=2.2Hz), 7.077-7.25 (3H, m), 7.35 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.59 (1H, d, J=8.8Hz).

IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3300-2500, 1715, 1655, 1481, 1283, 1173, 1065, 768.

元素分析値 (C₃₂H₃₅C1N₂O₁₁ 0.5H₂O) 計算値: C, 57.53; H, 5.43; N, 4.19. 実測値: C, 57.70; H, 5.52; N, 4.07.

【0059】実施例29

5-[2-(5-エトキシカルボニル-3-メトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]メチル]フラン-2-カルボン酸

【化40】

無色泡状物 収量0.832g 収率57%

[\alpha]_D²²-153° (c=1.002,).

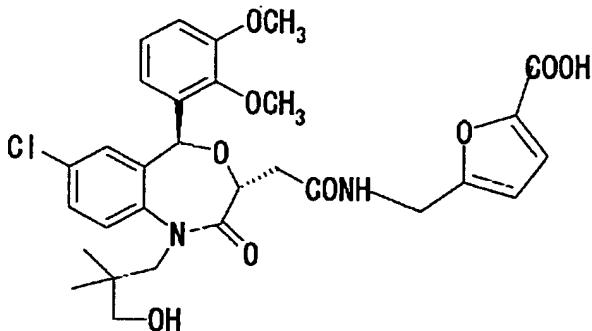
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.62 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.38 (3H, t, J=7.1Hz), 1.77 (1H, brs), 2.59 (1H, dd, J=5.4, 14.6Hz), 2.83 (1H, dd, J=8.1, 14.7Hz), 3.13 (1H, d, J=11.6Hz), 3.233-3.38 (3H, m), 3.523-3.65 (3H, m), 3.60 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.294.41 (4H, m), 6.13 (1H, s), 6.37 (1H, brt, J=5.1

Hz), 6.59 (1H, d, J=1.4Hz), 6.98 (1H, dd, J=2.8, 7.2Hz), 7.127-7.19 (2H, m), 7.347-7.41 (3H, m).

IR ν_{max} (neat) cm⁻¹: 3375, 2954, 1718, 1655, 1479, 1279, 1234, 1171, 1070, 731.

(5) 実施例28-(4)で得られた5-[2-(5-エトキシカルボニル-3-メトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]エチル]フラン-2,4-ジカルボン酸2-エチル4-メチル (0.616g, 0.879mmol)のメタノール (20m1)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (4m1)を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を減圧濃縮した後、水で希釈し、得られた水溶液に搅拌しながら1規定塩酸 (6m1)を滴下した。生じた沈殿を集め、水で洗浄後、乾燥して、5-[2-(5-エトキシカルボニル-3-メトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]エチル]フラン-2,4-ジカルボン酸を得た。

白色粉末 収量0.417g 収率72%



(1) 5-(クロロメチル) フラン-2-カルボン酸エチル (5. 240 g, 27. 78 mmol) とフタルイミドカリウム (5. 40 g, 29. 2 mmol) を N, N-N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 中、65°Cで0. 5時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、室温で0. 5時間攪拌した。生じた沈殿を沪過して集め、水で洗浄後、乾燥して、N-[5-(エトキシカルボニル) フラン-2-イル] メチル] フタルイミドを得た。

淡褐色粉末 収量7. 766 g 収率93%

融点108109°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.35 (3H, t, J=7.2Hz), 4.33 (2H, q, J=7.1Hz), 4.93 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=3.8Hz), 7.09 (1H, d, J=3.6Hz), 7.727.79 (2H, m), 7.84 7.91 (2H, m).

IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 1715, 1406, 1393, 1296, 1148, 947, 735.

元素分析値 (C₁₆H₁₃NO₅) 計算値: C, 64.21; H, 4.38; N, 4.68. 実測値: C, 64.05; H, 4.33; N, 4.93.

(2) 実施例29-(1)で得られたN-[5-(エトキシカルボニル) フラン-2-イル] メチル] フタルイミド (0. 70 g, 2. 34 mmol)、ヒドラジン・一水和物 (0. 11 ml, 2. 34 mmol) のエタノール (20 ml) 溶液を1時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去した後、得られた湿った固体を酢酸エチルで洗浄し、集めた沪液を濃縮し、5-(アミノメチル) フラン-2-カルボン酸エチルを得た。(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1. 015 g, 2. 124 mmol)、上で得た粗5-(アミノメチル) フラン-2-カルボン酸エチル、トリエチルアミン (0. 44 ml, 3. 19 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 中で攪拌しながら、室温でシアノリン酸ジエチル (0. 39 ml, 2. 55 mmol) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エ

チル=1/1次いで1/3)、5-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アミノ] メチル] フラン-2-カルボン酸エチルを得た。白色固体 収量1. 238 g 収率93% 酢酸エチル-ジエチルエーテルより再結晶して、白色結晶を得た。

融点162164°C.

[α]_D²²-218.1° (c=1.006,).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.64 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.37 (3H, t, J=7.2Hz), 2.69 (1H, dd, J=5.6, 14.4Hz), 2.90 (1H, dd, J=7.5, 14.5Hz), 3.14 (1H, d, J=2.0Hz), 3.38 (1H, d, J=14.2Hz), 3.60 (1H, d, J=11.8Hz), 3.60 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.35 (2H, q, J=7.3Hz), 4.424.50 (4H, m), 6.15 (1H, s), 6.35 (1H, d, J=3.2Hz), 6.37 (1H, t, J=5.4Hz), 6.60 (1H, d, J=1.4Hz), 6.98 (1H, dd, J=2.2, 7.4Hz), 7.087.21 (3H, m), 7.317.40 (2H, m).

IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3322, 29782878, 1725, 1676, 1645, 1483, 1294, 1138, 1067, 766.

元素分析値 (C₂₂H₂₃ClN₂O₉) 計算値: C, 61.09; H, 5.93; N, 4.45. 実測値: C, 61.07; H, 5.87; N, 4.38.

(3) 実施例29-(2)で得られた5-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アミノ] メチル] フラン-2-カルボン酸エチル (0. 754 g, 1. 199 mmol) のメタノール (10 ml) - テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水で希釈し、得られた水溶液に攪拌しながら1規定塩酸 (3 ml) を滴下した。生じた沈殿を集め、水で洗浄後、乾燥して、5-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-

テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アミノ] メチル] フラン-2-カルボン酸を得た。

白色粉末 収量0.471g 収率65%

融点128131°C.

$[\alpha]_D^{22} -219.3^\circ$ (c=0.990,)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.71 (1H, dd, $J=5.4, 14.6\text{Hz}$), 2.92 (1H, dd, $J=8.1, 14.7\text{Hz}$), 3.18 (1H, d, $J=12.6\text{Hz}$), 3.38 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 3.60 (3H, s), 3.60 (1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 3.89 (3H, s), 4.394.49 (4H, m), 6.13 (1H, s), 6.38 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 6.61 (1H, s), 6.64 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 6.98 (1H, dd, $J=2.4, 7.6\text{Hz}$), 7.107.20 (3H, m), 7.34 (2H, s).

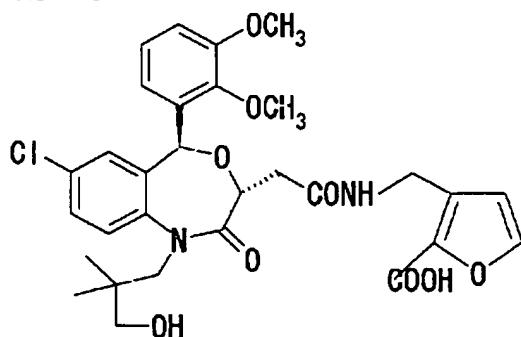
IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3310, 2940, 2650, 2500, 1717, 1655, 1526, 1481, 1283, 1065, 768.

元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_9$ 0.5H₂O) 計算値: C, 59.06; H, 5.62; N, 4.59. 実測値: C, 59.29; H, 5.32; N, 4.59.

【0060】実施例30

3-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アミノ] メチル] フラン-2-カルボン酸

【化41】



(1) フラン-3-メタノール (7.840g, 79.92mmol) のテトラヒドロフラン (100m1) 溶液に窒素気流下、1.6Mn-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (100m1, 160mmol) を-78°Cで滴下し、氷冷下1時間攪拌した。これを-78°Cに冷却し、碎いたドライアイス10gを加え、反応液を攪拌しながら-78°Cから徐々に室温に昇温した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物に約10%塩化水素のメタノール溶液 (200m1) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1次いで1/1) にて精製し、3-(ヒド

ロキシメチル) フラン-2-カルボン酸メチルを得た。

褐色液体 収量10.14g 収率81%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.95 (3H, s), 4.79 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$).

IR ν_{max} (neat) cm^{-1} : 3411, 1713, 1443, 1308, 1200, 1014.

(2) 実施例30-(1)で得られた3-(ヒドロキシメチル) フラン-2-カルボン酸メチル (10.14g, 64.94mmol)、トリエチルアミン (13.6m1, 97.4mmol) の酢酸エチル (100m1) 溶液に氷冷下、メタンスルホン酸クロリド (5.53m1, 71.4mmol) を滴下し、室温で0.5時間攪拌した。生じた沈殿を沪過、酢酸エチルで洗浄した。集めた沪液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をN,N-ジメチルホルムアミド (80m1) に溶かし、フタルイミドカリウム (33.9g, 0.183mol) を加え、60°Cで4時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、室温で0.5時間攪拌した。生じた沈殿を沪過して集め、水で洗浄後、乾燥して、N-[2-(メトキシカルボニル) フラン-3-イル] メチル] フタルイミドを得た。

淡褐色粉末 収量13.18g 収率71%

融点140143°C.

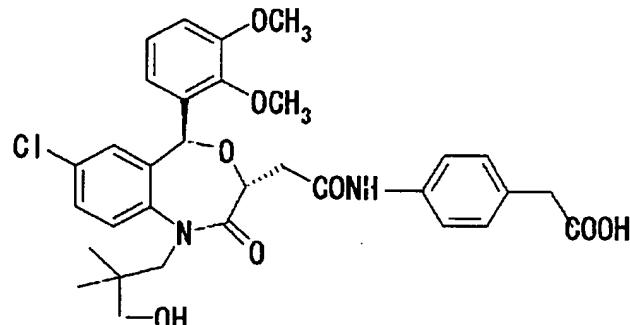
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.97 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.44 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.707.81 (2H, m), 7.847.91 (2H, m). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1726, 1709, 1412, 1394, 1348, 1316, 1296, 1082, 947, 814, 731, 714.

(3) 実施例30-(2)で得られたN-[2-(メトキシカルボニル) フラン-3-イル] メチル] フタルイミド (0.77g, 2.68mmol)、ヒドラジン・一水和物 (0.13m1, 2.68mmol) のエタノール (20m1) 溶液を1時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去した後、得られた湿った固体を酢酸エチルで洗浄し、集めた沪液を濃縮し、3-(アミノメチル) フラン-2-カルボン酸メチルを得た。 (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1.166g, 2.440mmol)、上で得た粗3-(アミノメチル) フラン-2-カルボン酸メチル、トリエチルアミン (0.51m1, 3.66mmol) のテトラヒドロフラン (20m1) 中で攪拌しながら、室温でシアノリン酸ジエチル (0.44m1, 2.93mmol) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1次いで1/3) にて精製し、粗3-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニ

ル) - 1 - (2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル) - 2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アミノ] メチル] フラン-2-カルボン酸メチルを得た。上で得た化合物のメタノール (20ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水で希釈し、得られた水溶液に攪拌しながら1規定塩酸 (3ml) を滴下した。生じた沈殿を集め、水で洗浄後、乾燥して、3-[[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アミノ] メチル] フラン-2-カルボン酸を得た。

白色粉末 収量0.531g 収率36%
融点125128°C.

$[\alpha]_D^{22} -208.7^\circ$ (c=1.004,).



(1) 実施例1-(1)で得られた(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1g、1.92mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (0.03ml) のテトラヒドロフラン溶液 (10ml) に塩化チオニル (0.67g、5.61mmol) を室温で添加した。1時間攪拌した後、この混合物を減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (3ml) に溶解した。この溶液を4-アミノフェニル酢酸メチル塩酸塩 (0.46g、2.30mmol)、トリエチルアミン (0.48g、4.80mmol) 及びテトラヒドロフラン (5ml) の混合物に添加した。この混合物30分間室温で攪拌した。この混合物に水を添加し、酢酸エチル (50ml) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [酢酸エチルヘキサン (1:1)] にて精製することにより4-[[[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アミノフェニル酢酸メチル (1.21g、1.81mmol、94%) を無色非結晶状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.68 (1H, dd, $J=5.5, 14.3\text{Hz}$), 2.88 (1H, dd, $J=7.4, 14.2\text{Hz}$), 3.19 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.37 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 3.58 (3H, s), 3.66 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.88 (3H, s), 4.354-4.452 (2H, m), 4.53 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 6.10 (1H, s), 6.55 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 6.926-6.99 (2H, m), 7.047-7.19 (2H, m), 7.337-7.39 (2H, m), 7.48 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)。IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3300-2500, 1655, 1481, 1283, 1067。

元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_9$ 0.5 H_2O) 計算値: C, 59.06; H, 5.62; N, 4.59。実測値: C, 58.77; H, 5.54; N, 4.43。

【0061】実施例3 1

4-[[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アミノフェニル酢酸メチル] フラン-2-カルボン酸を得た。

【化42】

$[\alpha]_D^{22} -130.8^\circ$ (c=0.38,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1738, 1680 (C=O)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.954 (3H, s), 1.018 (3H, s), 2.024 (3H, s), 2.811 (1H, dd, $J=5.4, 14.0\text{Hz}$), 2.997 (1H, dd, $J=7.4, 14.0\text{Hz}$), 3.531 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 3.588 (2H, s), 3.616 (3H, s), 3.683 (3H, s), 3.624 (1H, d, $J=11.8\text{Hz}$), 3.873 (1H, dd, $J=11.8\text{Hz}$), 3.892 (3H, s), 4.401 (1H, dd, $J=5.4, 7.4\text{Hz}$), 4.553 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 6.292 (1H, s), 6.639 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.97-7.48 (9H, m), 7.880 (1H, br)。

元素分析値 ($\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$) 計算値: C, 63.01; H, 5.89; N, 4.20。実測値: C, 62.66; H, 6.04; N, 4.25。

(2) 実施例31-(1)で得られた4-[[[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アミノフェニル酢酸メチル (1.0g、1.50mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.0ml)、及びエタノール (10ml) の混合物を60°Cで1時間攪拌した。この混合物を水 (50ml) で希釈し、酢酸エチル (50ml x 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。

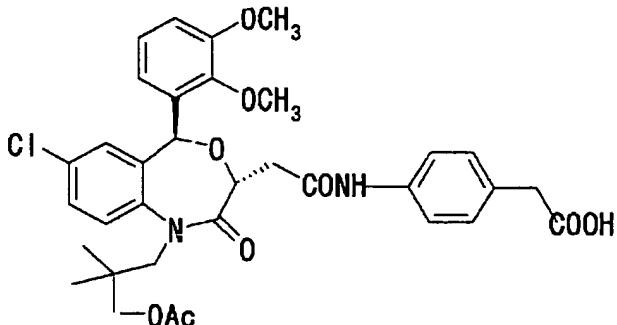
残渣を酢酸エチルへキサン (1:1) から再結晶させて精製することにより 4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル酢酸 (0.74g, 1.21mmol, 81%) を無色針状晶として得た。

融点 142-144℃.

$$[\alpha]_{D^2} = -132.8^\circ \quad (c=0.25, \quad \quad)$$

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH), 1714, 1653 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.645 (3H, s), 1.040 (3H, s), 2.820 (1H, dd, J=6.0, 14.4Hz), 3.016 (1H, dd, J=7.2, 14.4Hz), 3.171 (1H, d, J=11.8Hz), 3.370 (1H, d,



実施例31-(2)で得られた4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3ヒドロキシ-2,2-ジメチルブロビル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル酢酸(0.2g、0.327mmol)、ビリジン(0.12g、1.47mmol)及び酢酸エチル(5ml)の混合物に塩化アセチル(90mg、1.15mmol)を添加した。室温で1.5時間攪拌した後、水(5ml)をこの混合物に添加し、さらに一夜攪拌した。有機層を分離し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒：酢酸エチルメタノール(10:1)〕にて精製することにより4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルブロビル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル酢酸(73mg、0.112mmol、34%)を無色非結晶状固体として得た。

$$[\alpha]_{D^2} = -136.4^\circ \quad (c=0.14, \quad \quad).$$

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600–2400 (br, COOH, NH), 173

$J=14.0\text{Hz}$), 3.607 (5H, s), 3.614 (1H, d, $J=11.8\text{Hz}$), 3.889 (3H, s), 4.40–4.49 (2H, m), 6.176 (1H, s), 6.615 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.96–7.47 (9H, m), 7.931 (1H, br).

元素分析值 (C₃₂H₃₅N₂O₈Cl · 0.5H₂O) 計算値: C, 61.98; H, 5.85; N, 4.52. 実測値: C, 62.00; H, 6.25; N, 4.13.

【0062】实施例32

4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノフェニル酢酸

【化43】

2, 1682 (C=0).

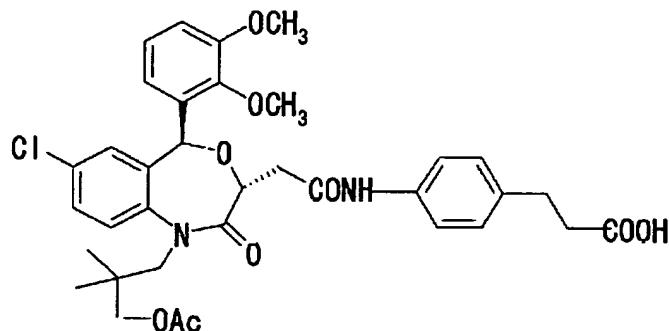
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.941 (3H, s), 1.002 (3H, s), 2.002 (3H, s), 2.813 (1H, dd, J=4.0, 14.0Hz), 3.040 (1H, dd, J=7.8, 14.0Hz), 3.524 (1H, d, J=13.8Hz), 3.560 (2H, s), 3.610 (3H, s), 3.729 (1H, d, J=10.6Hz), 3.857 (1H, d, J=10.6Hz), 3.888 (3H, s), 4.430 (1H, dd, J=4.0, 7.8Hz), 4.530 (1H, d, J=13.8Hz), 6.286 (1H, s), 6.645 (1H, d, J=2.0Hz), 6.96-7.43 (9H, m), 8.222 (1H, br).

元素分析值 (C₃₄H₃₇N₂O₉Cl H₂O) 計算値: C, 60.85; H, 5.86; N, 4.17. 實測値: C, 61.14; H, 5.81; N, 4.35.

【0063】実施例33

3-[4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオニ酸

【化44】



(1) 4-アセチルアミノ安息香酸 (13g、72.6mmol) のテトラヒドロフラン (100ml) 懸濁液に室温でカルボニルジイミダゾール (12.9g、79.9mmol) を添加した。室温で6時間攪拌した後、この混合物にマロン酸モノエチルエステルのマグネシウム塩 (12.5g、43.6mmol) を添加した。反応混合物を 60°C で2時間攪拌した。これを酢酸エチル (100ml) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で2回洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒: ヘキサン酢酸エチル (1:1)〕にて精製することにより 3-(4-アセチルアミノフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (14.77g、59.3mmol、82%) を無色平板状晶として得た。

融点 93-94°C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3483 (NH), 1743, 1714, 1674 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.260 (9/10 \times 3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.333 (1/10 \times 3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.214 (3H, s), 3.962 (9/10 \times 2H, s), 4.127 (1/10 \times 2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 4.214 (9/10 \times 2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 5.617 (1/10 \times 1H, s), 7.632 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.740 (1/10 \times 2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.78-7.84 (1H, br), 7.905 (9/10 \times 2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

元素分析値 ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ 0.3H₂O) 計算値: C, 61.31; H, 6.17; N, 5.50. 実測値: C, 61.49; H, 6.10; N, 5.55.

(2) 実施例33-(1)で得られた3-(4-アセチルアミノフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (14.7g、59.3mmol) のメタノール (150ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2.9g、77.1mmol) を0°Cで添加した。10分間 0°C で攪拌した後、反応を 5% KHSO_4 で止め、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルテトラヒドロフラン (1:1、100ml) で3回抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (2:1)〕並びに酢酸エチルヘキサン (1:1) から再結晶にて精製することにより 3-(4-アセチルアミノフェニル)-3-ヒドロキシプロピオニ酸エチル (1.12g、44.6mmol、75%) を無色プリズム晶として得た。

融点 102-103°C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (br, OH, NH), 1722, 1668 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.266 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.162 (3H, s), 2.62-2.80 (2H, m), 4.181 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.093 (1H, dd, $J=5.2$, 7.8Hz), 7.312 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.393 (1H, br), 7.466 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

元素分析値 ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$) 計算値: C, 62.14; H, 6.82; N, 5.57. 実測値: C, 62.20; H, 6.77; N, 5.66.

(3) 実施例33-(2)で得られた3-(4-アセチルアミノフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチル (11.2g、44.6mmol)、トリエチルアミン (5.4g、53.6mmol)、塩化メタヌスルホニル (5.6g、49.1mmol) 及び酢酸エチル (100ml) の混合物を 0°C で30分間攪拌した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (7.5g、49.1mmol) をこの溶液に添加した。この混合物を 0°C で30分間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (100ml) で希釈し、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒: ヘキサン酢酸エチル (1:1)〕並びに酢酸エチルヘキサン (1:1) から再結晶にて精製することにより 3-(4-アセチルアミノフェニル)-2-プロペニ酸エチル (8.0g、34.3mmol、77%) を無色プリズム晶として得た。

融点 126-127°C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3308 (NH), 1793, 1674 (C=O), 1633 (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.335 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.196 (3H, s), 4.261 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.362 (1H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 7.474 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.556 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.631 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$).

元素分析値 ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$) 計算値: C, 66.94; H, 6.48; N, 6.00. 実測値: C, 66.97; H, 6.36; N, 6.16.

(4) 実施例33-(3)で得られた3-(4-アセチルアミノフェニル)-2-プロペニ酸エチル (7.8g、33.4mmol) のエタノール (100ml) 溶液に10% パラジウム炭素 (0.7g) を添加した。室温で一夜常圧接触還元を行った。触媒を

ろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルへキサン (1:10) から再結晶にて精製することにより 3-(4-アセチルアミノフェニル)プロパン酸エチル (8.3 g, 35.3mmol, 100%) を無色プリズム晶として得た。融点 52-53°C。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3308 (NH), 1732, 1666 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.954 (3H, s), 1.018 (3H, s), 1.238 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.022 (3H, s), 2.584 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.807 (1H, dd, $J=5.2, 13.8\text{Hz}$), 2.912 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.988 (1H, dd, $J=7.2, 13.8\text{Hz}$), 3.530 (1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 3.616 (3H, s), 3.727 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.872 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.892 (3H, s), 4.123 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.405 (1H, dd, $J=5.2, 7.2\text{Hz}$), 4.555 (1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 6.295 (1H, s), 6.645 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.97-7.43 (9H, m), 7.823 (1H, s).

元素分析値 ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$) 計算値: C, 66.36; H, 7.28; N, 5.95. 実測値: C, 66.28; H, 7.31; N, 5.99.

(5) 実施例33-(4)で得られた3-(4-アセチルアミノフェニル)プロピオン酸エチル (8.0g, 34.0mmol)、濃塩酸 (30ml) 並びにエタノール (30ml) の混合物を2時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルへキサン (1:1) から再結晶にて精製することにより 3-(4-アミノフェニル)プロピオン酸エチル 塩酸塩 (4.0g, 17.4mmol, 51%) を無色プリズム晶として得た。融点 143-153°C。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3200-2400 (br, NH_3^+), 1726 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 0.823 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.389 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.653 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.753 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.988 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.069 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

元素分析値 ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Cl}$) 計算値: C, 57.52; H, 7.02; N, 6.10. 実測値: C, 57.43; H, 6.75; N, 6.19.

(6) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル)アセチルアミノフェニルプロピオン酸エチル (0.5g, 0.962mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (0.02ml) のテトラヒドロフラン溶液 (5ml) に塩化チオニル (0.34g, 2.81mmol) を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (3ml) に溶解し、実施例33-(5)で得られた3-(4-アミノフェニル)プロパン酸エチル 塩酸塩 (0.24g, 1.06mmol)、トリエチルアミン (0.24g, 2.41mmol) 並びにテトラヒドロフラン (3ml) の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル (50ml) で希釈した。これを1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: 酢酸エチルへキサン (3:4)] で精製することにより 3-[4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸エチル (0.51g, 0.734mmol, 76%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -128.5^\circ$ ($c=0.20$,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3327 (NH), 1732, 1682 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.954 (3H, s), 1.018 (3H, s), 1.238 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.022 (3H, s), 2.584 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.807 (1H, dd, $J=5.2, 13.8\text{Hz}$), 2.912 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.988 (1H, dd, $J=7.2, 13.8\text{Hz}$), 3.530 (1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 3.616 (3H, s), 3.727 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.872 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.892 (3H, s), 4.123 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.405 (1H, dd, $J=5.2, 7.2\text{Hz}$), 4.555 (1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 6.295 (1H, s), 6.645 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.97-7.43 (9H, m), 7.823 (1H, s).

元素分析値 ($\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C, 63.43; H, 6.27; N, 4.00. 実測値: C, 63.39; H, 6.09; N, 3.95.

(7) 実施例33-(6)で得られた3-[4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸エチル (0.4g, 0.575mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5ml) 及びエタノール (5ml) の混合物を60°C で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml x 2) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: 酢酸エチル] 並びに酢酸エチルへキサン (1:2) から再結晶して精製することにより 3-[4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸 (0.16g, 0.256mmol, 45%) を無色プリズム晶として得た。

融点 144-146°C.

$[\alpha]_D^{22} -124.5^\circ$ ($c=0.16$,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH, NH), 1724, 1689, 1655 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.647 (3H, s), 1.039 (3H, s), 2.643 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.824 (1H, dd, $J=5.8, 14.4\text{Hz}$), 2.918 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.009 (1H, dd, $J=7.4, 14.4\text{Hz}$), 3.167 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 3.369 (1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 3.607 (3H, s), 3.614 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 3.890 (3H, s), 4.40-4.49 (2H, m), 6.184 (1H, s), 6.612 (1H, s), 6.96-7.44 (9H, m), 7.907 (1H, s).

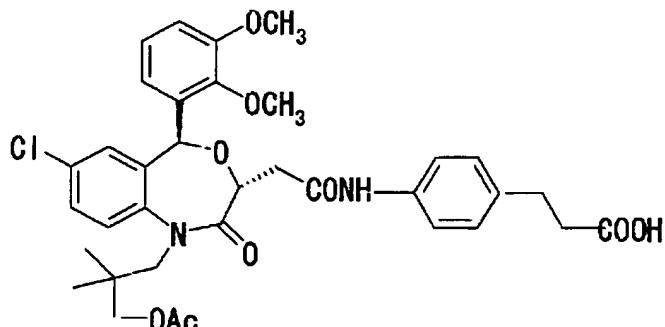
元素分析値 ($\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C, 60.78; H, 6.18; N, 4.30. 実測値: C, 60.65; H, 6.02; N, 4.18.

【0064】実施例34

3-[4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸エチル (0.51g, 0.734mmol, 76%) を無色非結晶状固体として得た。

ル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸

【化45】



実施例33-(7)で得られた3-[4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸 (4.5g、7.20mmol)、ビリジン (2.6g、32.4mmol) 及び酢酸エチル (50ml) の混合物に塩化アセチル (2.0g、25.2mmol) を添加した。室温で3時間攪拌した後、水 (40ml) をこの混合物に添加し、さらに一夜攪拌した。有機層を分離し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒：ヘキサン/アセトン酢酸エチル (3:1.5:0.1)〕にて精製することにより3-[4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸 (3.2g、4.68mmol、65%) を無色非結晶状固体として得た。

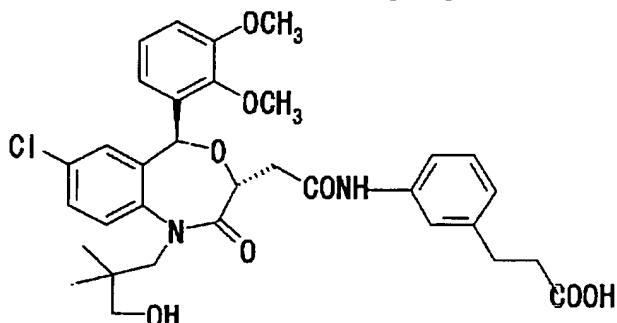
$[\alpha]_D^{22} -124.7^\circ$ (c=0.25,)。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3323 (br, NH), 3600-2400 (br, COOH), 1732, 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.936 (3H, s), 0.991 (3H, s), 1.998 (3H, s), 2.643 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.813 (1H, dd, $J=5.4, 14.0\text{Hz}$), 2.914 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.034 (1H, dd, $J=7.4, 14.0\text{Hz}$), 3.510 (1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 3.608 (3H, s), 3.709 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 3.844 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 3.887 (3H, s), 4.438 (1H, dd, $J=5.4, 7.4\text{Hz}$), 4.522 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 6.282 (1H, s), 6.642 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.96-7.52 (9H, m), 8.193 (1H, br).

【0065】実施例35

3-[4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸

【化46】



(1) 方法A: 3-(3-ニトロフェニル)-2-プロベン酸エチル (10 g、45.2 mmol) のエタノール (200 ml) 溶液に10% パラジウム炭素 (0.5 g) を添加し、水素ガス雰囲気下、12時間室温で常圧接触還元に付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (100 ml) に溶解し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (15 ml) を添加した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルヘキサン (1:1) にて洗浄することにより 3-(3-アミノフェニル)プロパン酸エチル 塩酸塩 (10.4 g、45.3 mmol、100%) を無色プリズム晶として得た。

方法B: 3-(3-ニトロフェニル)-2-プロベン酸エチル (25 g、0.113 mol) のエタノール (500 ml) 溶液に10% パラジウム炭素 (2.5 g) を添加し、ギ酸 (29g, 0.622 mol) を滴下した。6時間室温で攪拌後、触媒をろ過して除き、ろ液に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (30 ml) を添加した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルヘキサン (1:1) にて洗浄することにより 3-(3-アミノフェニル)プロピオン酸エチル 塩酸塩 (24 g、0.104 mol、92%) を無色プリズム晶として得た。

融点 124131° C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3200-2400 (br, NH₃⁺), 1726 (C=O).

¹H-NMR (D₂O) δ : 1.075 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.643 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.906 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.002 (2H, q, J = 7.4 Hz), 7.167.43 (4H, m).

(2) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸エチル 塩酸塩 (1g, 1.92mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (0.03ml) のテトラヒドロフラン溶液 (10ml) に塩化チオニル (0.67mg, 5.61mmol) を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、実施例35-(1)で得られた3-(3-アミノフェニル)プロパン酸エチル 塩酸塩 (0.48g, 2.11mmol)、トリエチルアミン (0.24g, 2.41mmol) 及びテトラヒドロフラン (5ml) の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル (50ml) で希釈した。これを1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン酢酸エチル (1:1)] で精製することにより 3-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸エチル (1.2g, 1.73mmol, 90%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -123.1^\circ$ (c=0.23,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3314 (NH), 1732, 1682 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.958 (3H, s), 1.024 (3H, s), 1.236 (3H, t, J=7.0Hz), 2.024 (3H, s), 2.603 (2H, t, J=7.4Hz), 2.811 (1H, dd, J=6.2, 14.4Hz), 2.927 (2H, t, J=7.4Hz), 2.996 (1H, dd, J=7.4, 14.4Hz), 3.538 (1H, d, J=14.2Hz), 3.619 (3H, s), 3.732 (1H, d, J=11.4Hz), 3.873 (1H, d, J=11.4Hz), 3.894 (3H, s), 4.128 (2H, q, J=7.0Hz), 4.410 (1H, dd, J=6.2, 7.4Hz), 4.564 (1H, d, J=14.2Hz), 6.301 (1H, s), 6.644 (1H, d, J=2.0Hz), 6.93-7.39 (9H, m), 7.810 (1H, br).

元素分析値 (C₃₇H₄₃N₂O₉Cl) 計算値: C, 63.92; H, 6.23; N, 4.03. 実測値: C, 63.57; H, 6.52; N, 3.82.

(3) 方法C: 実施例35-(2)で得られた3-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸エチル (1.1g, 1.58mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (4ml) 及びエタノール (10ml) の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml) で2回抽

出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン (1:1) から再結晶して精製することにより 3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸 (1.0g, 1.66mmol, 100%) を無色針状晶として得た。

方法D: 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセトニトリル溶液 (60ml) にトリエチルアミン (2.0 g, 19.6 mmol) を室温で添加した。氷冷し、窒素気流下、塩化ビバロイル (2.5g, 21.1 mmol) を10分かけて滴下し、そのまま氷冷下30分間攪拌した。実施例35-(1)で得られた3-(3-アミノフェニル)プロパン酸エチル 塩酸塩 (5.7 g, 24.8 mmol) を添加し、トリエチルアミン (4.3 g, 42.2 mmol) を滴下した。室温に昇温し、1時間攪拌後、60°Cで3時間攪拌した。1N 塩酸 (10 ml) を添加し、さらに水を添加し、酢酸エチル (100ml) で3回抽出した。全有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノール (80 ml) に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (40 ml) を添加した。これを60°Cで30分間攪拌し、水 (50 ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (80ml) で2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン (1:1) で結晶化し、エタノール水 (1:1) から再結晶して精製することにより 3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸 (8.5 g, 13.6 mmol, 71%) を無色針状晶として得た。

融点138-139°C.

$[\alpha]_D^{22} -125.9^\circ$ (c=0.22,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH, NH), 1714, 1651 (C=O).

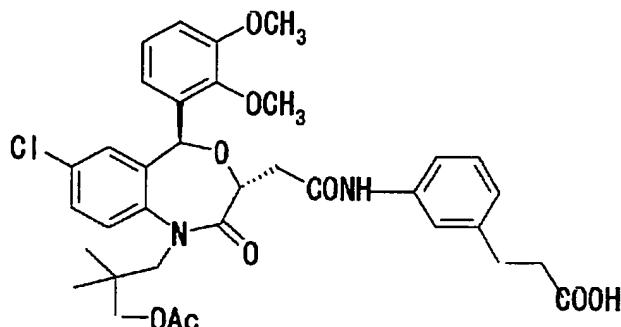
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.654 (3H, s), 1.048 (3H, s), 2.647 (2H, t, J=7.4Hz), 2.826 (1H, dd, J=5.0, 14.6Hz), 2.931 (2H, t, J=7.4Hz), 3.007 (1H, dd, J=7.6, 14.6Hz), 3.186 (1H, d, J=12.0Hz), 3.387 (1H, d, J=14.6Hz), 3.610 (3H, s), 3.624 (1H, d, J=12.0Hz), 3.890 (3H, s), 4.40-4.51 (2H, m), 6.183 (1H, s), 6.624 (1H, d, J=1.8Hz), 6.93-7.38 (9H, m), 7.945 (1H, br).

元素分析値 (C₃₃H₃₇N₂O₈Cl) 計算値: C, 63.41; H, 5.97; N, 4.48. 実測値: C, 63.18; H, 6.11; N, 4.36.

【0066】実施例36

3-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸

【化47】



実施例35-(3)で得られた3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸 (0.5g、0.800mmol)、ビリジン (0.28g、3.60mmol) 及び酢酸エチル (5ml) の混合物に塩化アセチル (0.22g、2.80mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、水 (4ml) をこの混合物に添加し、さらに室温で3時間攪拌した。有機層を分離し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより3-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸 (0.41g、0.615mmol、77%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -124.9^\circ$ (c=0.15,)。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3400-2400 (br, COOH, NH), 1732, 1668 (C=O).

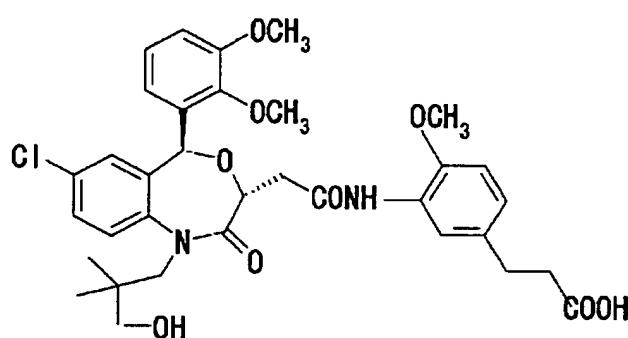
¹H-NMR (CDCl_3) δ : 0.948 (3H, s), 1.012 (3H, s), 2.011 (3H, s), 2.644 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.821 (1H, dd, $J=5.4, 13.8\text{Hz}$), 2.919 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.027 (1H, dd, $J=8.0, 13.8\text{Hz}$), 3.534 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 3.615 (3H, s), 3.735 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.870 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.890 (3H, s), 4.430 (1H, dd, $J=5.4, 8.0\text{Hz}$), 4.550 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 6.295 (1H, s), 6.647 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 6.92-7.37 (9H, m), 8.099 (1H, br).

元素分析値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C, 62.17; H, 5.96; N, 4.14. 実測値: C, 62.37; H, 5.95; N, 4.08.

【0067】実施例37

3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸 (0.41g、0.615mmol、77%) を無色非結晶状固体として得た。

【化48】



(1) 4-メトキシ-3-ニトロベンズアルデヒド (5 g、27.6 mmol)、(カルボエトキシメチレン)トリフェニルホスフィン (11 g、31.8 mmol) 及びテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物を30分間0°Cで攪拌した。さらに3時間室温で攪拌した後、この混合物を酢酸エチル (100ml) で希釈し、1N 塩酸 (15 ml)、飽和炭酸水素ナトリウ

ム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [ヘキサン酢酸エチル (2:1)] 並びに酢酸エチルヘキサン (1:5) から再結晶にて精製することにより 3-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-2-プロパン酸エチル (5.12 g、20.4 mmol、74%) を無色粉末として得

た。ここで得られた3-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-2-プロパン酸エチルのエタノール(100 ml)溶液に10%パラジウム炭素(0.5 g)添加し、5時間室温で常圧接触還元に付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル(50 ml)に溶解し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(10 ml)を添加した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルヘキサン(1:1)にて洗浄することにより3-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチル 塩酸塩(5.07 g、19.5 mmol、96%)を無色針状晶として得た。

融点 156.161°C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3200-2400 (br, NH₃⁺), 1724 (C=O).

¹H-NMR (D_2O) δ : 0.781 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.314 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.545 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.534 (3, s), 3.713 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.755 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.865 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.945 (1H, dd, J = 1.8, 8.6 Hz).

(2) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(0.7g、1.35mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(0.02ml)のテトラヒドロフラン溶液(7ml)に塩化チオニル(0.47mg、3.94mmol)を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(7ml)に溶解し、実施例37-(1)で得られた3-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチル 塩酸塩(0.39g、1.48mmol)、トリエチルアミン(0.34g、3.38mmol)及びテトラヒドロフラン(5ml)の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル(50ml)で希釈した。これを1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト[展開溶媒:ヘキサン酢酸エチル(1:1)]で精製することにより3-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-4-メトキシフェニル]プロピオン酸エチル(0.81g、1.12mmol、83%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22}$ -160.0° (c=0.31,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3344 (NH), 1732, 1682 (C=O).

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 0.952 (3H, s), 1.020 (3H, s),

1.229 (3H, t, J=7.4Hz), 2.026 (3H, s), 2.574 (2H, t, J=7.4Hz), 2.80-2.90 (3H, m), 3.027 (1H, dd, J=6.2, 14.2Hz), 3.545 (1H, d, J=13.8Hz), 3.608 (3H, s), 3.720 (1H, d, J=11.4Hz), 3.770 (3H, s), 3.870 (1H, d, J=11.4Hz), 3.889 (3H, s), 4.113 (2H, q, J=7.4Hz), 4.449 (1H, t, J=6.2Hz), 4.579 (1H, d, J=1.8Hz), 6.292 (1H, s), 6.636 (1H, s), 6.74-7.33 (7H, m), 8.16-8.22 (2H, m).

元素分析値 ($\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_1\text{Cl}$) 計算値: C, 62.93; H, 6.25; N, 3.86. 実測値: C, 62.71; H, 6.26; N, 3.76.

(3) 実施例37-(2)で得られた3-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-4-メトキシフェニル]プロピオン酸エチル(0.7g、0.965mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(2ml)及びエタノール(7ml)の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水(50ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(50ml)で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノールヘキサン(1:1)から再結晶して精製することにより3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-4-メトキシフェニル]プロピオン酸(0.61g、0.931mmol、96%)を無色針状晶として得た。 $[\alpha]_D^{22}$ -172.8° (c=0.17,).

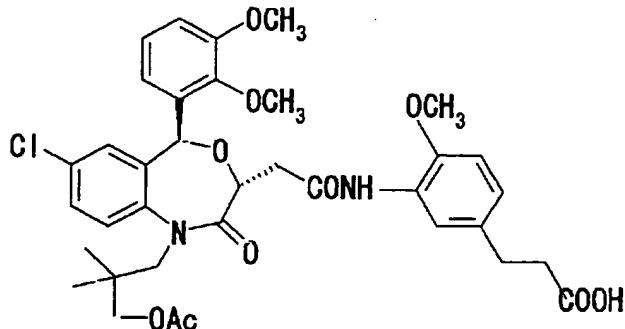
IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH, NH), 1732, 1712, 1657 (C=O). ¹H-NMR (CDCl_3) δ : 0.648 (3H, s), 1.050 (3H, s), 2.625 (2H, t, J=7.4Hz), 2.80-2.92 (3H, m), 3.066 (1H, dd, J=6.6, 14.6Hz), 3.154 (1H, d, J=12.4Hz), 3.388 (1H, d, J=14.2Hz), 3.603 (3H, s), 3.616 (1H, d, J=12.4Hz), 3.777 (3H, s), 3.890 (3H, s), 4.42-4.52 (2H, m), 6.186 (1H, s), 6.620 (1H, s), 6.75-7.36 (7H, m), 8.16-8.22 (2H, m).

元素分析値 ($\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$) 計算値: C, 62.33; H, 6.00; N, 4.28. 実測値: C, 62.09; H, 6.11; N, 4.02.

【0068】実施例38

3-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-4-メトキシフェニル]プロピオン酸エチル(0.81g、1.12mmol、83%)を無色非結晶状固体として得た。

【化49】



実施例37-(3)で得られた3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-4-メトキシフェニル]プロピオニ酸 (0.3g、0.458mmol)、ピリジン (0.16g、2.06mmol) 及び酢酸エチル (3ml) の混合物に塩化アセチル (0.13g、1.60mmol) を添加した。室温で2時間攪拌した後、水 (3ml) をこの混合物に添加し、さらに室温で3時間攪拌した。有機層を分離し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン (1:1) から再結晶して精製することにより 3-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-4-メトキシフェニル]プロピオニ酸 (0.23g、0.330mmol、72%) を無色針状晶として得た。

$[\alpha]_D^{22} -163.2^\circ$ (c=0.15,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3400-2400 (br, COOH, NH), 1736, 1678 (C=O).

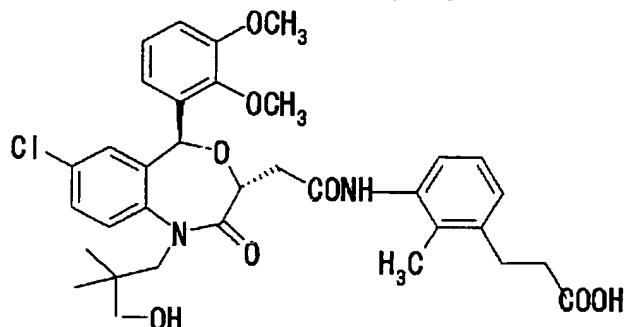
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.952 (3H, s), 1.018 (3H, s), 2.024 (3H, s), 2.632 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.80-2.92 (3H, m), 3.032 (1H, dd, $J=6.6, 15.0\text{Hz}$), 3.544 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 3.608 (3H, s), 3.719 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 3.769 (3H, s), 3.871 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 3.888 (3H, s), 4.443 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.577 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 6.292 (1H, s), 6.638 (1H, s), 6.74-7.33 (7H, m), 8.19-8.21 (2H, m).

元素分析値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$) 計算値: C, 62.02; H, 5.93; N, 4.02. 実測値: C, 61.84; H, 6.17; N, 4.02.

【0069】実施例39

3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-4-メトキシフェニル]プロピオニ酸 (0.23g、0.330mmol、72%) を無色針状晶として得た。

【化50】



(1) 2-メチル-3-ニトロ安息香酸 (10 g、55.2 mmol) のテトラヒドロフラン (100ml) 懸濁液に室温でカルボニルジイミダゾール (9.8 g、60.7 mmol) を添加した。室温で6時間攪拌した後、この混合物にマロン酸モノエチルエステルのマグネシウム塩 (8.7 g、30.4 mmol) を添加した。反応混合物を 60°C で3時間攪拌した。これを酢酸エチル (100ml) で希釈し、飽和 塩化アンモニウム水溶液で2回洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン酢酸エチル (3:1)] 並びにヘ

キサンから再結晶にて精製することにより 3-(2-メチル-3-ニトロフェニル)-3-オキソプロピオニ酸エチル (9.7 g、38.7 mmol、70%) を無色粉末として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3500-3300 (br, OH), 1738, 1699 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.233 (1/2' 3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 1.346 (1/2' 3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 2.549 (3H, s), 3.923 (1/2' 2H, s), 4.186 (1/2' 2H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$), 4.291 (1/2' 3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 5.275 (1/2' 1H, s), 7.327-7.88 (3H, m).

元素分析値 ($C_{12}H_{13}NO_5$) 計算値: C, 57.37; H, 5.22; N, 5.58. 実測値: C, 57.15; H, 5.13; N, 5.65.

(2) 実施例39-(1)で得られた3-(2-メチル-3-ニトロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (9.7 g, 38.7 mmol) のエタノール (100ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.5 g, 38.7 mmol) を0°Cで添加した。室温で30分間攪拌した後、酢酸エチル (300ml) で希釈し、水、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン酢酸エチル (2:1)] にて精製することにより3-(2-メチル-3-ニトロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (3.4 g, 13.4 mmol, 35%) を無色油状物として得た。IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (br, OH), 1732 (C=O).

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.293 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.427 (3H, s), 2.632.68 (2H, m), 3.558 (1H, d, J = 3.4 Hz), 4.223 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.395.47 (1H, m), 7.368 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.682 (1H, dd, J = 1.2, 8.0 Hz), 7.809 (1H, d, J = 8.0 Hz).

(3) 実施例39-(2)で得られた3-(2-メチル-3-ニトロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (3.4 g, 13.4 mmol)、トリエチルアミン (1.6 g, 16.1 mmol)、塩化メタンスルホニル (1.7 g, 14.7 mmol) 及び酢酸エチル (35ml) の混合物を0°Cで30分間攪拌した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (2.2 g, 14.7 mmol) をこの溶液に添加した。この混合物を0°Cで30分間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (100ml) で希釈し、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン酢酸エチル (10:1)] 並びに酢酸エチルヘキサン (1:1) から再結晶にて精製することにより3-(2-メチル-3-ニトロフェニル)-2-プロペン酸エチル (1.98g, 8.42 mmol, 63%) を無色粉末として得た。

融点 5355°C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1714 (C=O), 1639 (C=C).

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.355 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.516 (3H, s), 4.296 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.366 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.351 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.697.78 (2H, m), 7.970 (1H, d, J = 15.8 Hz).

元素分析値 ($C_{12}H_{13}NO_4$) 計算値: C, 61.27; H, 5.57; N, 5.95. 実測値: C, 61.09; H, 5.44; N, 5.93.

(4) 実施例39-(3)で得られた3-(2-メチル-3-ニトロフェニル)-2-プロペン酸エチル (1.9 g, 8.03 mmol) のエタノール (50ml) 溶液に10% バラジウム炭素 (0.2g) を添加した。室温で一夜常圧接触還元を行った。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (50 ml) に溶解し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (3

ml) を添加した。減圧下濃縮し、残渣をジエチルエーテルヘキサン (1:1) にて洗浄することにより3-(3-アミノ-2-メチルフェニル)プロピオン酸エチル 塩酸塩 (1.84 g, 7.55 mmol, 94%) を無色平板状晶として得た。

融点 148152°C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3200-2400 (br, NH), 1732 (C=O).

1H -NMR (D_2O) δ : 1.051 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.185 (3H, s), 2.555 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.899 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.975 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.117.19 (3H, m).

元素分析値 ($C_{12}H_{18}NO_2Cl$) 計算値: C, 59.13; H, 7.44; N, 5.75. 実測値: C, 58.84; H, 7.31; N, 5.58.

(5) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1.0 g, 1.92 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (0.03ml) のテトラヒドロフラン溶液 (10ml) に塩化チオニル (0.7 g, 5.88 mmol) を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、実施例39-(4)で得られた3-(3-アミノ-2-メチルフェニル)プロパン酸エチル 塩酸塩 (0.51 g, 2.11 mmol)、トリエチルアミン (0.48g, 4.80 mmol) 及びテトラヒドロフラン (10ml) の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル (50ml) で希釈した。これを1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン酢酸エチル (1:1)] で精製することにより3-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチルフェニル]プロピオン酸エチル (1.0 g, 1.41 mmol, 73%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22}$ 154.8° (c = 0.28,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3312 (NH), 1732, 1678 (C=O).

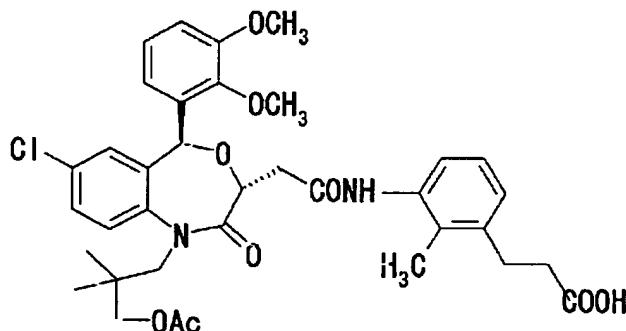
1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.963 (3H, s), 1.024 (3H, s), 1.255 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.026 (3H, s), 2.167 (3H, s), 2.541 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.828 (1H, d, J = 5.2-14.0 Hz), 2.959 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.072 (1H, dd, J = 7.6, 14.0 Hz), 3.539 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.615 (3H, s), 3.723 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.875 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.892 (3H, s), 4.142 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.419 (1H, dd, J = 5.2, 7.6 Hz), 4.561 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.297 (1H, s), 6.639 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.967.37 (7H, m), 7.567.67 (2H, m).

元素分析値 ($C_{38}H_{45}N_2O_9Cl$) 計算値: C, 64.35; H, 6.4

O; N, 3.95. 実測値: C, 64.15; H, 6.52; N, 3.74.

(6) 実施例39-(5)で得られた3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチルフェニル]プロピオン酸エチル (1.0 g, 1.41 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3ml) 及びエタノール (10ml) の混合物を60°C で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [酢酸エチルメタノール (10:1)] にて精製することにより 3-[3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチルフェニル]プロピオン酸 (0.54 g, 0.845 mmol, 60%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} 165.1^\circ$ (c = 0.16,).



実施例39-(6)で得られた3-[3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチルフェニル]プロピオン酸 (0.24 g, 0.376 mmol)、ビリジン (0.13 g, 1.69 mmol) 及び酢酸エチル (5ml) の混合物に塩化アセチル (0.10 g, 1.31 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、水 (4ml) をこの混合物に添加し、さらに室温で1時間攪拌した。有機層を分離し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより 3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチルフェニル]プロピオン酸 (0.18 g, 0.264 mmol, 70%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} 141.1^\circ$ (c = 0.27,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 34002400 (br, COOH, NH), 1732,

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 36002400 (br, COOH, NH, OH), 1728, 1712, 1651 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.658 (3H, s), 1.050 (3H, s), 2.169 (3H, s), 2.586 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.848 (1H, d, J = 5.0 Hz), 2.971 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.084 (1H, dd, J = 4.2, 14.2 Hz), 3.184 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.388 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.614 (3H, s), 3.628 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.892 (3H, s), 4.234.50 (2H, m), 6.198 (1H, s), 6.623 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.957.40 (7H, m), 7.517.65 (2H, m).

元素分析値 ($\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl}$) 計算値: C, 63.01; H, 6.22; N, 4.32. 実測値: C, 63.14; H, 6.33; N, 4.31.

【0070】実施例40

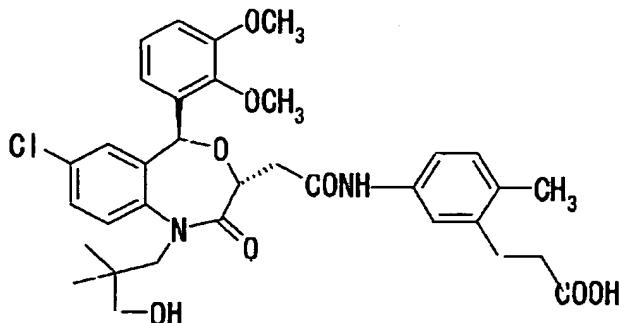
3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチルフェニル]プロピオン酸【化51】

1682 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.963 (3H, s), 1.018 (3H, s), 2.022 (3H, s), 2.156 (3H, s), 2.590 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.838 (1H, d, J = 4.4, 14.4 Hz), 2.967 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.076 (1H, dd, J = 8.0, 14.4 Hz), 3.538 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.613 (3H, s), 3.725 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.614 (3H, s), 3.879 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.890 (3H, s), 4.425 (1H, dd, J = 4.4, 8.0 Hz), 4.559 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.297 (1H, s), 6.643 (1H, s), 6.967.32 (7H, m), 7.547.76 (2H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$) 計算値: C, 63.48; H, 6.07; N, 4.11. 実測値: C, 63.16; H, 6.40; N, 3.75.

【0071】実施例41

3-[5-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチルフェニル]プロピオン酸【化52】



(1) 2-メチル-5-ニトロ安息香酸 (5 g、27.6 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に室温でカルボニルジイミダゾール (4.9 g、30.4 mmol) を添加した。室温で6時間攪拌した後、マロン酸モノエチルエステルのマグネシウム塩 (4.4 g、15.2 mmol) を添加した。この混合物を1.5時間60°Cで攪拌した後、反応液を酢酸エチル (100ml) で希釈し、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン酢酸エチル (4:1)] にて精製することにより 3-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (5.4 g、21.5 mmol、78%) を無色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3100, 2600 (br, OH), 1741, 1699 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.264 (3/5 \times 3H, t, J = 7.0 Hz), 1.354 (2/5 \times 3H, t, J = 7.0 Hz), 2.572 (2/5 \times 3H, s), 2.647 (3/5 \times 3H, s), 4.017 (3/5 \times 2H, s), 4.213 (3/5 \times 2H, q, J = 7.0 Hz), 4.297 (2/5 \times 2H, q, J = 7.0 Hz), 5.361 (2/5 \times 1H, s), 7.388-52 (3H, m).

(2) 実施例41-(1)で得られた3-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (5.4 g、21.5 mmol) のエタノール (50 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (0.98 g、25.8 mmol) を78°Cで添加した。-78°Cで30分間攪拌した後、1N 塩酸 (30 ml) を添加した。この混合物を酢酸エチル (200ml) で希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン酢酸エチル (2:1)] にて精製することにより 3-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (4.7 g、18.6 mmol、86%) を無色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600, 3200 (br, OH), 1732 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.299 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.43 (3H, s), 2.680 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.602 (1H, d, J = 3.2 Hz), 4.231 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.371 (1H, dt, J = 3.2, 6.2 Hz), 7.306 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.043 (1H, dd, J = 2.6, 8.4 Hz), 8.241 (1H, d, J = 2.6 Hz).

(3) 実施例41-(2)で得られた3-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (4.5 g、17.8 mmol)、トリエチルアミン (2.2 g、21.4 mmol)、塩化メタンスルホニル (2.2 g、19.6 mmol) 及び酢酸エチル (50 ml) の混合物を30分間0°Cで攪拌した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (3.0 g、19.6 mmol) を添加し、この混合物を30分間0°Cで攪拌した。この混合物を酢酸エチル (100ml) で希釈し、1N 塩酸 (40 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン (1:2) から再結晶にて精製することにより 3-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-2-プロペニル酸エチル (3.1 g、13.2 mmol、74%) を無色プリズム晶として得た。

融点 93.95°C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1716, 1705 (C=O), 1635 (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.361 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.535 (3H, s), 4.301 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.502 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.381 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.917 (1H, d, J = 15.8 Hz), 8.114 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 8.401 (1H, d, J = 2.2 Hz)。元素分析値 ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C, 60.35; H, 5.65; N, 5.86。実測値: C, 60.42; H, 5.49; N, 5.77。

(4) 実施例41-(3)で得られた3-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-2-プロペニル酸エチル (2.9 g、12.3 mmol) のエタノール (60 ml) 溶液に10% パラジウム炭素 (0.2 g) 添加した。この懸濁液を4時間室温で常圧接触還元に付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (5 ml) を添加した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルEt2O (1:1) にて洗浄することにより 3-(5-アミノ-2-メチルフェニル)プロピオン酸エチル 塩酸塩 (2.7 g、11.1 mmol、90%) を無色プリズム晶として得た。

融点 135.142°C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3200, 2400 (br, NH3+), 1720 (C=O)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.037 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.198 (3H, s), 2.551 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.846 (2H, t, J =

= 7.4 Hz), 3.969 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.997.22 (3 H, m).

元素分析値 ($C_{12}H_{18}NO_2Cl \cdot 0.1H_2O$) 計算値: C, 58.70; H, 7.47; N, 5.70. 実測値: C, 58.61; H, 7.59; N, 5.62.

(5) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1.0 g, 1.92 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (0.03ml) のテトラヒドロフラン溶液 (10ml) に塩化チオニル (0.7 g, 5.88 mmol) を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、実施例41-(4)で得られた3-(5-アミノ-2-メチルフェニル)プロピオン酸エチル 塩酸塩 (0.51 g, 2.11 mmol)、トリエチルアミン (0.48 g, 4.80 mmol) 及びテトラヒドロフラン (10ml) の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル (50ml) で希釈した。これを1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒: ヘキサン酢酸エチル (1:1)〕で精製することにより 3-[5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチルフェニル]プロピオン酸エチル (1.2 g, 1.69 mmol, 88%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22}$ 135.3° (c = 0.20,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3327 (NH), 1732, 1682 (C=O).

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.958 (3H, s), 1.024 (3H, s), 1.251 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.024 (3H, s), 2.275 (3 H, s), 2.550 (2H, t, J = 8.8 Hz), 2.798 (1H, d, J = 5.8, 13.8 Hz), 2.909 (2H, t, J = 8.8 Hz), 2.982 (1H, dd, J = 7.0, 13.8 Hz), 3.535 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.618 (3H, s), 3.730 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.869 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.892 (3H, s), 4.143 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.411 (1H, dd, J = 5.8, 7.0 Hz), 4.560 (1H, d, J = 14.0 Hz), 6.296 (1H, s), 6.639 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.967.33 (8H, m), 7.567.67 (1

H, m).

元素分析値 ($C_{38}H_{45}N_2O_8Cl$) 計算値: C, 64.35; H, 6.40; N, 3.95. 実測値: C, 64.03; H, 6.50; N, 3.78.

(6) 実施例41-(5)で得られた3-[5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチルフェニル]プロピオン酸エチル (1.1 g, 1.55 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (5ml) 及びエタノール (10ml) の混合物を60°C で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml x 2) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン (1:1) から再結晶して精製することにより 3-[5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチルフェニル]プロピオン酸 (0.62 g, 0.970 mmol, 63%) を無色針状晶として得た。

$[\alpha]_D^{22}$ 149.1° (c = 0.14,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600.2400 (br, COOH, NH, OH), 1716, 1658 (C=O).

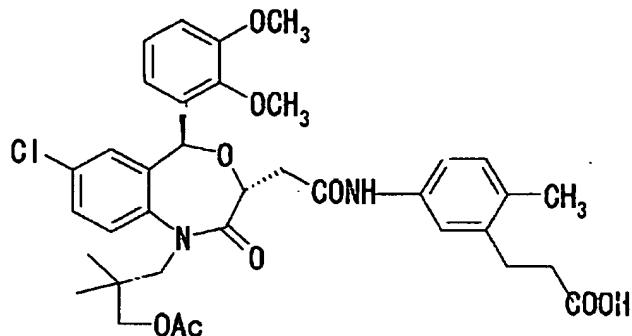
¹H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.652 (3H, s), 1.044 (3H, s), 2.265 (3H, s), 2.599 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.811 (1 H, d, J = 5.4 14.2 Hz), 2.914 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.998 (1H, dd, J = 7.2, 14.2 Hz), 3.187 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.383 (1H, d, J = 14.6 Hz), 3.606 (3H, s), 3.623 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.888 (3H, s), 4.394.50 (2H, m), 6.174 (1H, s), 6.620 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.9657.40 (8H, m), 7.912 (1H, br).

元素分析値 ($C_{34}H_{39}N_2O_8Cl \cdot 0.7H_2O$) 計算値: C, 62.66; H, 6.25; N, 4.30. 実測値: C, 62.66; H, 6.58; N, 4.05.

【0072】実施例4 2

3-[5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチルフェニル]プロピオン酸

【化53】



実施例41-(6)で得られた3-[5-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチルフェニル]プロピオニ酸 (0.3 g、0.469 mmol)、ビリジン (0.17 g、2.11 mmol) 及び酢酸エチル(5ml)の混合物に塩化アセチル (0.13 g、1.64 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、水 (4ml) をこの混合物に添加し、さらに室温で1時間攪拌した。有機層を分離し、1N塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより 3-[5-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチルフェニル]プロピオニ酸 (0.33 g、0.484 mmol、100%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} 132.9^\circ$ (c = 0.20,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3400, 2400 (br, COOH, NH), 1732, 1668 (C=O).

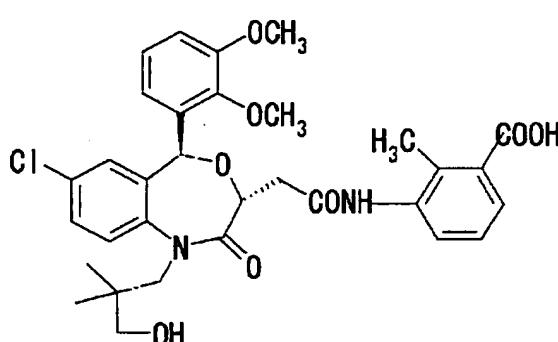
¹H-NMR (CDCl_3) δ : 0.943 (3H, s), 1.011 (3H, s), 2.006 (3H, s), 2.260 (3H, s), 2.584 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.811 (1H, d, J = 5.4, 14.0 Hz), 2.894 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.028 (1H, dd, J = 7.4, 14.4 Hz), 3.531 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.614 (3H, s), 3.732 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.866 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.886 (3H, s), 4.434 (1H, dd, J = 5.4, 7.4 Hz), 4.541 (1H, d, J = 14.0 Hz), 6.288 (1H, s), 6.637 (1H, s), 6.977-33 (8H, m), 8.079 (1H, br).

元素分析値 ($\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C, 62.65; H, 6.13; N, 4.06. 実測値: C, 62.60; H, 6.16; N, 3.81.

【0073】実施例43

3-[5-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチル安息香酸

【化54】



(1) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1.0 g、1.92 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (0.03ml) のテトラヒドロフラン溶液 (10ml) に塩化チオニル (0.7 g、5.88 mmol) を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、3-アミノ-2-メチル安息香酸メチル塩酸塩 (0.43g、2.11mmol)、トリエ

チルアミン (0.48 g、4.80 mmol) 及びテトラヒドロフラン (10ml) の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル (50ml) で希釈した。これを1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト【展開溶媒: ヘキサン酢酸エチル (1:1)】で精製することにより 3-[5-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-

(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチル安息香酸メチル (0.50g, 0.749mmol, 39%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -134.3^\circ$ (c=0.16,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3400-3200 (br, NH), 1724, 1682 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.960 (3H, s), 1.020 (3H, s), 2.028 (3H, s), 2.414 (3H, s), 2.843 (1H, dd, $J=5.0, 14.0\text{Hz}$), 3.100 (1H, dd, $J=7.6, 14.0\text{Hz}$), 3.540 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 3.618 (3H, s), 3.717 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.873 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.890 (6H, s), 4.383 (1H, dd, $J=5.0, 7.6\text{Hz}$), 4.565 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 6.297 (1H, s), 6.650 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.96-7.38 (6H, m), 7.625 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.865 (1H, br), 7.938 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

元素分析値 ($\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$) 計算値: C, 63.01; H, 5.89; N, 4.20. 実測値: C, 62.73; H, 5.94; N, 4.16.

(2) 実施例43-(1)で得られた3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチル安息香酸メチル (0.4g, 0.60mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5ml) 及びエタノール (4ml) の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥

後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルから再結晶して精製することにより 3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチル安息香酸 (0.16mg, 0.262mmol, 44%) を無色プリズム晶として得た。

融点 165-168°C.

$[\alpha]_D^{22} -149.6^\circ$ (c=0.21,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH, NH), 1651 (C=O).

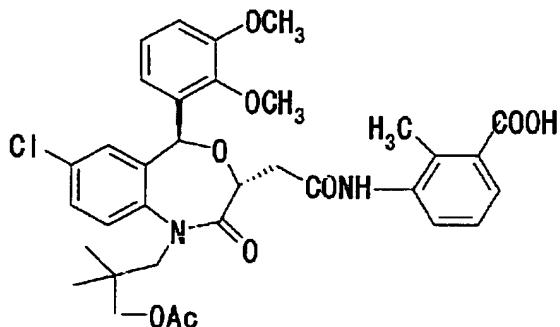
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.663 (3H, s), 1.057 (3H, s), 2.491 (3H, s), 2.874 (1H, dd, $J=5.2, 14.4\text{Hz}$), 3.131 (1H, dd, $J=8.4, 14.4\text{Hz}$), 3.199 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.399 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 3.615 (3H, s), 3.639 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.894 (3H, s), 4.42-4.52 (2H, m), 6.203 (1H, s), 6.635 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.97-7.36 (6H, m), 7.77-7.93 (3H, m).

元素分析値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C, 62.53; H, 5.80; N, 4.56. 実測値: C, 62.45; H, 5.89; N, 4.35.

【0074】実施例44

3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチル安息香酸

【化55】



実施例43-(2)で得られた3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチル安息香酸 (80mg, 0.131mmol)、ビリジン (47mg, 0.589mmol) 及び酢酸エチル (2ml) の混合物に塩化アセチル (36mg, 0.458mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、水 (4ml) をこの混合物に添加し、さらに室温で3時間攪拌した。有機層を分離し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルへキサン (1:1) から再結晶して精製することにより 3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキ

シ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチル安息香酸 (85mg, 0.130mmol, 99%) を無色粉末として得た。

融点 139-142°C.

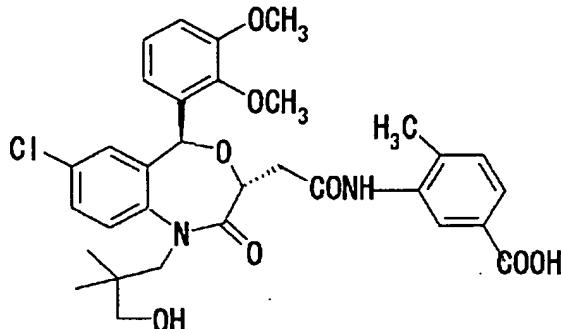
$[\alpha]_D^{22} -143.2^\circ$ (c=0.17,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3400-2400 (br, COOH, NH), 1728, 1682 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.967 (3H, s), 1.024 (3H, s), 2.027 (3H, s), 2.474 (3H, s), 2.868 (1H, dd, $J=5.2, 14.8\text{Hz}$), 3.121 (1H, dd, $J=7.6, 14.8\text{Hz}$), 3.551

(1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 3.621 (3H, s), 3.728 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 3.881 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 3.894 (3H, s), 4.422 (1H, dd, $J=5.2, 7.6\text{Hz}$), 4.576 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 6.308 (1H, s), 6.656 (1H, s), 6.97-7.38 (6H, m), 7.790 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.949 (1H, s), 7.967 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$).

元素分析値 ($C_{34}H_{37}N_2O_9Cl$ 0.5H₂O) 計算値: C, 61.68; H, 5.78; N, 4.23. 実測値: C, 61.85; H, 5.87; N,



(1) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1.0 g, 1.92 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (0.03ml) のテトラヒドロフラン溶液 (10ml) に塩化チオニル (0.7 g, 5.88 mmol) を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、3-アミノ-4-メチル安息香酸メチル 塩酸塩 (0.43g, 2.11mmol)、トリエチルアミン (0.48 g, 4.80 mmol) 及びテトラヒドロフラン (10ml) の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル (50ml) で希釈した。これを1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン酢酸エチル (1:1)] で精製することにより 3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチル安息香酸メチル (0.99g, 1.48mmol, 77%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -134.5^\circ$ ($c=0.18$,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3317 (NH), 1722, 1682 (C=O).

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 0.963 (3H, s), 1.022 (3H, s), 2.024 (3H, s), 2.269 (3H, s), 2.851 (1H, dd, $J=4.4, 13.6\text{Hz}$), 3.076 (1H, dd, $J=8.0, 13.6\text{Hz}$), 3.543 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 3.617 (3H, s), 3.724 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.880 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.885 (3H, s), 3.894 (3H, s), 4.419 (1H, dd, $J=4.4, 8.0\text{Hz}$), 4.566 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 6.302 (1H, s), 6.655 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 7.703 (1H, s), 7.803 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 8.464 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$).

4.03.

【0075】実施例45

3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチル安息香酸

【化56】

=1.8Hz), 6.96-7.38 (6H, m), 7.746 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.795 (1H, s), 8.480 (1H, s).

元素分析値 ($C_{35}H_{39}N_2O_9Cl$) 計算値: C, 63.01; H, 5.89; N, 4.20. 実測値: C, 63.05; H, 5.94; N, 4.05.

(2) 実施例45-(1)で得られた3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチル安息香酸メチル (0.89g, 1.33mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3ml) 及びエタノール (10ml) の混合物を 60°C で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン (1:1) から再結晶して精製することにより 3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチル安息香酸メチル (0.62g, 1.01mmol, 76%) を無色ブリズム晶として得た。

融点 172-173°C.

$[\alpha]_D^{22} -148.2^\circ$ ($c=0.29$,).

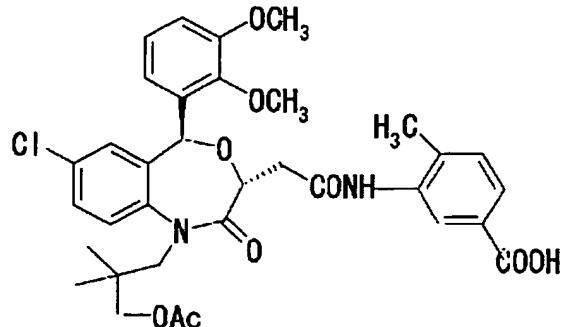
IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH, NH), 1651 (C=O).

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 0.661 (3H, s), 1.053 (3H, s), 2.300 (3H, s), 2.876 (1H, dd, $J=5.6, 14.0\text{Hz}$), 3.103 (1H, dd, $J=8.0, 14.0\text{Hz}$), 3.184 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.401 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 3.615 (3H, s), 3.636 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.894 (3H, s), 4.44-4.52 (2H, m), 6.207 (1H, s), 6.632 (1H, s), 6.99-7.35 (6H, m), 7.703 (1H, s), 7.803 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 8.464 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$).

(1H, s).

【0076】実施例46

3-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチル安息香酸



実施例45-(2)で得られた3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチル安息香酸 (0.3g、0.491mmol)、ビリジン (0.17g、2.21mmol) 及び酢酸エチル (5ml) の混合物に塩化アセチル (0.13g、1.72mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、水 (4ml) をこの混合物に添加し、さらに室温で3時間攪拌した。有機層を分離し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより 3-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチル安息香酸 (0.28g、0.429mmol、87%) を無色非結晶状固体として得た。

[α]_D²² -132.7° (c=0.19,).IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, NH), 172

3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチル安息香酸

【化57】

4, 1678 (C=O).

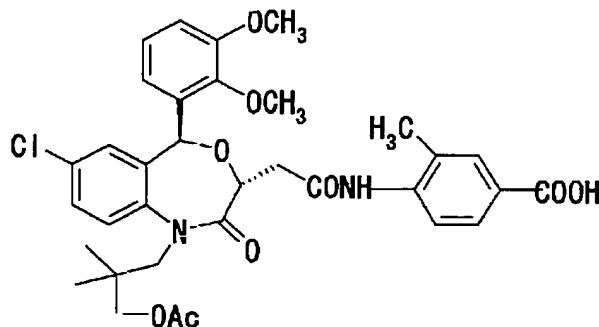
¹H-NMR (CDCl_3) δ : 0.963 (3H, s), 1.022 (3H, s), 2.026 (3H, s), 2.288 (3H, s), 2.866 (1H, dd, $J=4.6, 15.4\text{Hz}$), 3.096 (1H, dd, $J=7.0, 15.4\text{Hz}$), 3.548 (1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 3.617 (3H, s), 3.727 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 3.884 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 3.890 (3H, s), 4.438 (1H, dd, $J=4.6, 7.0\text{Hz}$), 4.572 (1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 6.304 (1H, s), 6.659 (1H, s), 6.97-7.33 (6H, m), 7.789 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.868 (1H, s), 8.493 (1H, s).

元素分析値 ($\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_9\text{ClH}_2\text{O}$) 計算値: C, 60.85; H, 5.86; N, 4.17. 実測値: C, 60.94; H, 5.88; N, 3.92.

【0077】実施例47

4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-3-メチル安息香酸

【化58】



(1) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1.0 g、1.92 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (0.03ml) のテトラヒドロフラン溶液 (10ml) に塩化チオニル (0.7 g、5.88 mmol) を室温で

添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、4-アミノ-3-メチル安息香酸ベンジル 塩酸塩 (0.59g、2.11mmol)、トリエチルアミン (0.48 g、4.80 mmol) 及びテトラヒドロフラン (10ml) の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去

した。残渣を酢酸エチル (50ml) で希釈した。これを1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: ヘキサン 酢酸エチル (3:2)) で精製することにより 4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-3-メチル安息香酸ベンジル (0.89g、1.20mmol、62%) を無色非晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -105.3^\circ$ (c=0.12,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3360 (NH), 1714, 1682 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.956 (3H, s), 1.015 (3H, s), 2.017 (3H, s), 2.244 (3H, s), 2.841 (1H, dd, $J=5.6, 14.4\text{Hz}$), 3.089 (1H, dd, $J=7.6, 14.4\text{Hz}$), 3.540 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 3.616 (3H, s), 3.717 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.882 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.894 (3H, s), 4.380 (1H, dd, $J=5.6, 7.6\text{Hz}$), 4.564 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 5.343 (2H, s), 6.303 (1H, s), 6.658 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.96-7.43 (11H, m), 7.88-8.21 (3H, m)。元素分析値 ($\text{C}_{41}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$) 計算値: C, 66.26; H, 5.83; N, 3.77。実測値: C, 66.04; H, 5.84; N, 3.79。

(2) 10% バラジウム炭素 (0.1g) を実施例47-(1)で得られた-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-3-メチル安息香酸ベンジル (0.8

g、1.08mmol) の酢酸エチル (20ml) 溶液に添加し、常圧で3時間接触還元した。触媒をろ過して除き、溶媒を留去することにより 4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-3-メチル安息香酸 (0.69g、1.06mmol、98%) を無色非晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -135.7^\circ$ (c=0.23,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3400-2400 (br, COOH, NH), 1730, 1682 (C=O).

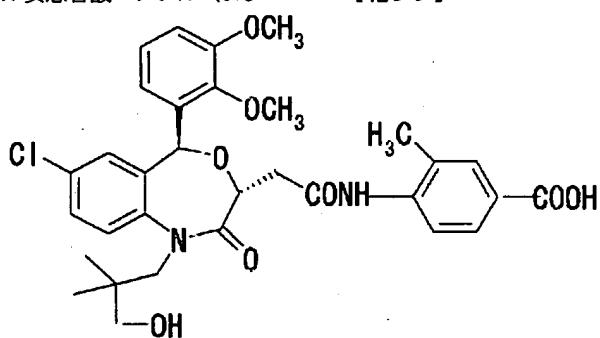
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.963 (3H, s), 1.018 (3H, s), 2.020 (3H, s), 2.264 (3H, s), 2.861 (1H, dd, $J=4.4, 14.0\text{Hz}$), 3.112 (1H, dd, $J=7.6, 14.0\text{Hz}$), 3.547 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 3.618 (3H, s), 3.721 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 3.887 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 3.896 (3H, s), 4.391 (1H, dd, $J=4.4, 7.6\text{Hz}$), 4.570 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 6.306 (1H, s), 6.659 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.96-7.35 (6H, m), 7.80-8.25 (3H, m)。

元素分析値 ($\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$) 計算値: C, 62.53; H, 5.71; N, 4.29。実測値: C, 62.37; H, 5.75; N, 4.04。

【0078】実施例48

4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-3-メチル安息香酸

【化59】



実施例47-(2)で得られた4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-3-メチル安息香酸 (0.3g、0.459mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1m

l) 及びエタノール (3ml) の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノールヘキサン (1:3) から再結晶して精製することにより 4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロ

ピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-3-メチル安息香酸 (0.17g、0.278mmol、61%) を無色プリズム晶として得た。

融点 275-276°C.

$[\alpha]_D^{22} -143.1^\circ$ (c=0.16,).

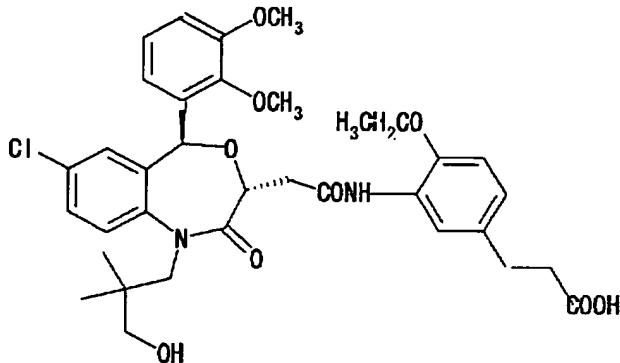
IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH), 1685, 1635 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.676 (3H, s), 1.042 (3H, s), 2.267 (3H, s), 2.898 (1H, dd, $J=5.2, 13.6\text{Hz}$), 3.099 (1H, dd, $J=6.8, 13.6\text{Hz}$), 3.152 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 3.422 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 3.599 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$)

z), 3.606 (3H, s), 3.898 (3H, s), 4.42-4.51 (2H, m), 6.203 (1H, s), 6.621 (1H, s), 6.97-7.37 (6H, m), 7.87-8.24 (3H, m).

元素分析値 (C₃₂H₃₅N₂O₈Cl) 計算値: C, 62.90; H, 5.77; N, 4.58. 実測値: C, 62.88; H, 5.66; N, 4.45.

【0079】実施例49



(1) 4-ヒドロキシ-3-ニトロベンズアルデヒド (2 g, 12.0 mmol)、炭酸カリウム (2.5 g, 18.0 mmol)、ヨードエタン (2.4 g, 15.6 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物を5時間50°Cで攪拌した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより 4-エトキシ-3-ニトロベンズアルデヒド (2.48 g, 12.7 mmol, 100%) を黄色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1699 (C=O).

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.528 (3H, t, J = 7.4 Hz), 4.302 (2H, q, J = 7.4 Hz), 7.213 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.066 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 8.330 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.932 (1H, s).

(2) 実施例49-(1)で得られた4-エトキシ-3-ニトロベンズアルデヒド (2.48 g, 12.7 mmol)、(カルボエトキシメチレン)トリフェニルホスフィン (4.8 g, 13.7 mmol) 及びテトラヒドロフラン (30 mL) の混合物を30分間0°Cで攪拌した。さらに3時間室温で攪拌した後、この混合物を酢酸エチル (100mL) で希釈し、1N 塩酸 (15 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [ヘキサン酢酸エチル (2:1)] 並びに酢酸エチルヘキサン (1:5) から再結晶にて精製することにより 3-(4-エトキシ-3-ニトロフェニル)-2-プロペン酸エチル (3.18 g, 12.0 mmol, 94%) を黄色プリズム晶として得た。

融点 9092°C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1709 (C=O), 1637 (C=C).

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.337 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.491 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.174-4.32 (4H, m), 6.379 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.082 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.603

3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-エトキシフェニル]プロピオン酸

【化60】

(1H, d, J = 16.0 Hz), 7.657 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.988 (1H, d, J = 2.2 Hz)。元素分析値 (C₁₃H₁₅N₀₅) 計算値: C, 58.86; H, 5.70; N, 5.28. 実測値: C, 58.90; H, 5.74; N, 5.18.

(3) 実施例49-(2)で得られた3-(4-エトキシ-3-ニトロフェニル)-2-プロペン酸エチル (2.9 g, 10.9 mmol) のエタノール (60 mL) 溶液に10% パラジウム炭素 (0.3 g) 添加し、5時間室温で常圧接触還元に付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (50 mL) に溶解し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (3 mL) を添加した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルヘキサン (1:1) にて洗浄することにより 3-(3-アミノ-4-エトキシフェニル)プロピオン酸エチル 塩酸塩 (2.5 g, 9.13 mmol, 84%) を無色針状晶として得た。

融点 158161°C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3100-2400 (br, NH⁺), 1724 (C=O).

¹H-NMR (D_2O) δ : 0.783 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.025 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.323 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.550 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.719 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.813 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.749 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.870 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.936 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz).

元素分析値 (C₁₃H₂₀NO₃Cl) 計算値: C, 57.04; H, 7.36; N, 5.12. 実測値: C, 56.97; H, 7.27; N, 5.10.

(4) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル (1.0 g, 1.92 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (0.03mL) のテトラヒドロフラン溶液 (10mL) に塩化チオニル (0.7 g, 5.88 mmol) を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣を

テトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、実施例49-(3)で得られた3-(3-アミノ-4-エトキシフェニル)プロパン酸エチル 塩酸塩 (0.58 g, 2.11 mmol)、トリエチルアミン (0.48 g, 4.80 mmol) 及びテトラヒドロフラン (10ml) の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル (50ml) で希釈した。これを1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: 酢酸エチルヘキサン (1:1)] で精製することにより 3-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-エトキシフェニル]プロピオン酸エチル (0.7 g, 0.947 mmol, 49%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} 143.8^\circ$ ($c = 0.26$,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600, 3200 (NH), 1732, 1682 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.952 (3H, s), 1.024 (3H, s), 1.227 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.368 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.024 (3H, s), 2.570 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.802.91 (3H, m), 3.044 (1H, dd, $J = 7.4, 15.0$ Hz), 3.544 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.606 (3H, s), 3.728 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.865 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.885 (3H, s), 4.004-16 (4H, m), 4.458 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.577 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 6.286 (1H, s), 6.629 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.727-33 (7H, m), 8.158.21 (2H, m).

元素分析値 ($\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Cl}$) 計算値: C, 63.36; H, 6.41; N, 3.79. 実測値: C, 63.00; H, 6.59; N, 3.67.

(5) 実施例49-(4)で得られた3-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-エ

トキシフェニル]プロピオン酸エチル (0.6 g, 0.812 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2ml) 及びエタノール (6ml) の混合物を60°C で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (100ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン (1:1) から再結晶して精製することにより 3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-エトキシフェニル]プロピオン酸 (0.51 g, 0.762 mmol, 94%) を無色アリズム晶として得た。

融点 151-153°C.

$[\alpha]_D^{22} 145.8^\circ$ ($c = 0.27$,).

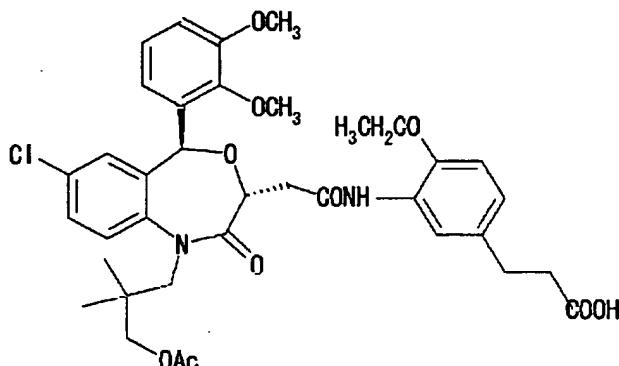
IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600, 3200 (br, COOH, NH, OH), 1730, 1714, 1658 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.650 (3H, s), 1.055 (3H, s), 1.388 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.624 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.802-90 (3H, m), 3.097 (1H, dd, $J = 7.4, 14.6$ Hz), 3.164 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.392 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 3.610 (3H, s), 3.644 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.890 (3H, s), 4.040 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.459 (1H, dd, $J = 5.4, 7.4$ Hz), 4.489 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 6.185 (1H, s), 6.613 (1H, s), 6.747-36 (7H, m), 8.188-20 (2H, m).

元素分析値 ($\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl} \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$) 計算値: C, 61.86; H, 6.52; N, 3.70. 実測値: C, 61.81; H, 6.43; N, 3.70.

【0080】実施例50

3-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-エトキシフェニル]プロピオン酸

【化61】



実施例49-(5)で得られた3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベ

ンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-エトキシフェニル]プロピオン酸 (0.21 g, 0.314 mmol)、ピリジン (0.11 g, 1.41 mmol) 及び酢酸エチル (5ml)

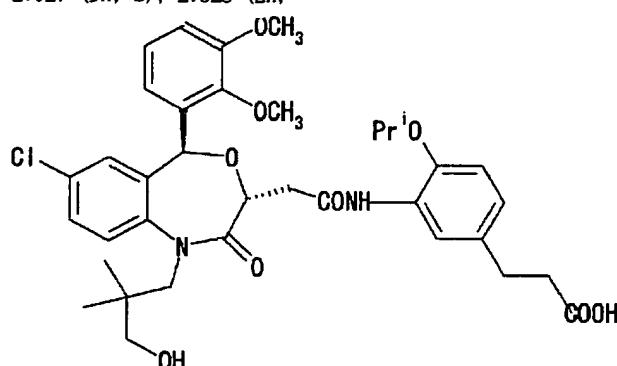
の混合物に塩化アセチル (86 mg、 1.10 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、水 (4ml) をこの混合物に添加し、さらに室温で2時間攪拌した。有機層を分離し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルへキサン (1:2) より再結晶することにより3-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-エトキシフェニル]プロピオニン酸 (175 mg、 0.246 mmol、 78%) を無色針状晶として得た。

融点 175.176°C.

(a)_D²² 158.3° (c = 0.31,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3400, 2400 (br, COOH, NH), 1734, 1682 (C=O).

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.954 (3H, s), 1.024 (3H, s), 1.368 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.027 (3H, s), 2.628 (2H,



(1) 4-ヒドロキシ-3-ニトロベンズアルデヒド (2 g、 12.0 mmol)、炭酸カリウム (2.5 g、 18.0 mmol)、2-ブロモプロパン (2.2 g、 18.0 mmol)、ヨウ化ナトリウム (3.0 g、 20.0 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物を一夜50°Cで攪拌した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより 4-イソプロポキシ-3-ニトロベンズアルデヒド (1.2 g、 5.74 mmol、 48%) を黄色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1699 (C=O).

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.456 (6H, d, J = 6.2 Hz), 4.73 (1H, m), 7.207 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.045 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 8.292 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.918 (1H, s).

(2) 実施例51-(1)で得られた4-イソプロポキシ-3-ニトロベンズアルデヒド (1.2 g、 5.74 mmol)、(カルボエトキシメチレン)トリフェニルホスフィン (2.2 g、 6.19 mmol) 及びテトラヒドロフラン (20 ml) の混合物を30分間 0°Cで攪拌した。さらに3時間室温で攪拌した後、この混合物を酢酸エチル (100ml) で希釈し、1N 塩酸 (10 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽

t, J = 8.0 Hz), 2.812.91 (3H, m), 3.051 (1H, dd, J = 7.0, 14.4 Hz), 3.548 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.606 (3H, s), 3.730 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.870 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.885 (3H, s), 4.025 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.458 (1H, t, J = 7.0 Hz), 4.580 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.290 (1H, s), 6.630 (1H, s), 6.737.33 (7H, m), 8.178.22 (2H, m).

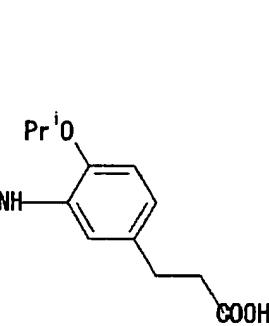
元素分析値 ($C_{37}H_{43}N_2O_1Cl$) 計算値: C, 62.49; H, 6.

09; N, 3.94. 実測値: C, 62.31; H, 5.93; N, 3.80.

【0081】実施例51

3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-イソプロポキシフェニル]プロピオニン酸

【化62】



和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [ヘキサン酢酸エチル (3:1)] にて精製することにより 3-(4-イソプロポキシ-3-ニトロフェニル)-2-プロペニル酸エチル (1.63 g、 5.84 mmol、 100%) を黄色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1712 (C=O), 1639 (C=C).

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.339 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.419 (6H, d, J = 6.2 Hz), 4.269 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.644.82 (1H, m), 6.373 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.087 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.603 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.642 (1H, dd, J = 2.2, 9.2 Hz), 7.949 (1H, d, J = 2.2 Hz).

元素分析値 ($C_{14}H_{17}NO_5$) 計算値: C, 60.21; H, 6.14; N, 5.02. 実測値: C, 59.89; H, 6.05; N, 4.98.

(3) 実施例51-(2)で得られた3-(4-イソプロポキシ-3-ニトロフェニル)-2-プロペニル酸エチル (1.4 g、 5.12 mmol) のエタノール (40 ml) 溶液に10% パラジウム炭素 (0.2 g) 添加した。5時間室温で常圧接触還元に付し、触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (50 ml) に溶解し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (3 ml) を添加した。溶媒を留去した後、残渣を酢

酸エチルヘキサン (1:1) から再結晶にて精製することにより 3-(3-アミノ-4-イソプロポキシフェニル)プロピオン酸エチル 塩酸塩 (1.1 g、 3.82 mmol、 75%) を無色プリズム晶として得た。

融点 115122° C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 31002400 (br, NH⁺), 1724 (C=O).

¹H-NMR (D_2O) δ : 0.993 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.179 (6H, d, J = 6.2 Hz), 2.529 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.756 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.929 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.524.61 (1H, m), 6.987 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.080 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.133 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz).

(4) 実施例1-(1)で得られた (3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1.0 g、 1.92 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (0.03ml) のテトラヒドロフラン溶液 (10ml) に塩化チオニル (0.7 g、 5.88 mmol) を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、実施例51-(3)で得られた3-(3-アミノ-4-イソプロポキシフェニル)プロピオン酸エチル 塩酸塩 (0.61 g、 2.11 mmol)、トリエチルアミン (0.48 g、 4.80 mmol) 及びテトラヒドロフラン (10ml) の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル (50ml) で希釈した。これを1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: 酢酸エチルヘキサン (3:2)] で精製することにより 3-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-イソプロポキシフェニル]プロピオン酸エチル (0.76 g、 1.01 mmol、 53%) を無色非結晶状固体として得た。

[a]_d²² 131.6° (c = 0.50,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 35003200 (NH), 1732, 1682 (C=O).

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 0.952 (3H, s), 1.024 (3H, s), 1.222 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.305 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.346 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.026 (3H, s), 2.570 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.782.90 (3H, m), 3.074 (1H, dd, J = 7.2, 15.0 Hz), 3.543 (1H, d, J = 14.6 Hz), 3.599 (3H, s), 3.732 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.86

7 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.879 (3H, s), 4.109 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.434.61 (3H, m), 6.2796 (1H, s), 6.632 (1H, s), 6.747.33 (7H, m), 8.158.21 (2H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C, 63.03; H, 6.61; N, 3.67. 実測値: C, 63.11; H, 6.63; N, 3.56.

(5) 実施例51-(4)で得られた3-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-イソプロポキシフェニル]プロピオン酸エチル (0.66 g、 0.876 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2ml) 及びエタノール (6ml) の混合物を60°C で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (100ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン (1:1) から再結晶して精製することにより 3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-イソプロポキシフェニル]プロピオン酸 (0.51 g、 0.746 mmol、 85%) を無色プリズム晶として得た。

融点 133136° C.

[a]_d²² 118.5° (c = 0.21,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 36002400 (br, COOH, NH, OH), 1716, 1660 (C=O).

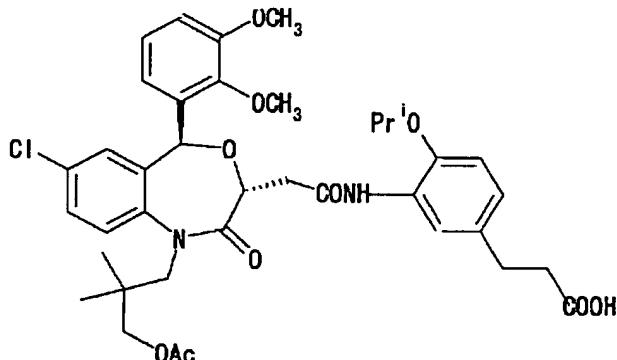
¹H-NMR (CDCl_3) δ : 0.646 (3H, s), 1.053 (3H, s), 1.325 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.357 (3H, d, J = 6.2 Hz), 2.628 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.7802.92 (3H, m), 3.132 (1H, dd, J = 7.2, 14.0 Hz), 3.167 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.388 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.608 (3H, s), 3.650 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.888 (3H, s), 4.454.59 (3H, m), 6.178 (1H, s), 6.625 (1H, s), 6.767.36 (7H, m), 8.188.20 (2H, m).

元素分析値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) 計算値: C, 61.66; H, 6.47; N, 4.00. 実測値: C, 61.93; H, 6.52; N, 3.63.

【0082】実施例5 2

3-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-イソプロポキシフェニル]プロピオン酸

【化63】



実施例51-(5)で得られた3-[3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-イソプロポキシフェニル]プロピオン酸 (0.20 g、0.293 mmol)、ビリジン (0.10 g、1.32 mmol) 及び酢酸エチル (5ml) の混合物に塩化アセチル (80 mg、1.02 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、水 (4ml) をこの混合物に添加し、さらに室温で2時間攪拌した。有機層を分離し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン (1:2) から再結晶して精製することにより 3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-イソプロポキシフェニル]プロピオン酸 (155 mg、0.214 mmol、73%) を無色針状晶として得た。

融点 101103° C.

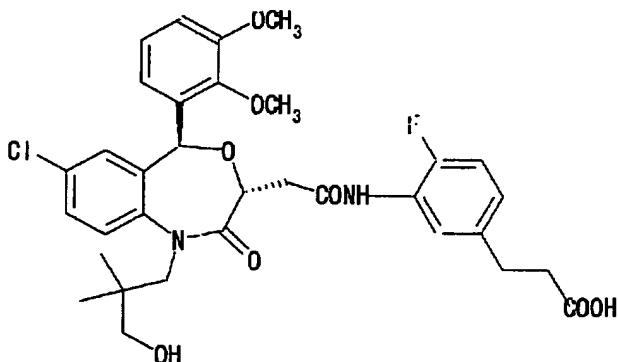
[a]_D²² 122.3° (c = 0.19,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3400-2400 (br, COOH, NH), 1732, 1678 (C=O).
¹H-NMR (CDCl_3) δ : 0.956 (3H, s), 1.027 (3H, s), 1.310 (3H, d, J = 5.8 Hz), 1.352 (3H, d, J = 5.8 Hz), 2.031 (3H, s), 2.630 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.792.91 (3H, m), 3.084 (1H, dd, J = 7.2, 14.6 Hz), 3.549 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.605 (3H, s), 3.733 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.871 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.885 (3H, s), 4.434.62 (3H, m), 6.283 (1H, s), 6.634 (1H, s), 6.757.33 (7H, m), 8.178.22 (2H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Cl}$) 計算値: C, 62.93; H, 6.25; N, 3.86. 実測値: C, 63.32; H, 6.56; N, 3.63.

【0083】実施例53

3-[3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-イソプロロフェニル]プロピオン酸 (155 mg、0.214 mmol、73%) を無色針状晶として得た。

【化64】



(1) 4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸 (3.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液にヨードメタン (3.0 g) と炭酸カリウム (2.7 g) を加えて室温で30分間攪拌した。反応液に酢酸エチル (100 ml) を加えて希釈し、1規定塩酸で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をメタノール (100 ml) に溶解し、10%バラジウム

炭素 (0.5 g) を加えて水素ガス雰囲気下に4時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を水素化リチウムアルミニウム (1.2 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 懸濁液に室温でかきまぜながら10分間で滴下した。反応液を1時間加熱還流した後、氷冷し、水 (1.2 ml) と1規定水酸化ナトリウム (3.6 ml)

1) で分解した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物の酢酸エチル (4.0 ml) 溶液に無水トリフルオロ酢酸 (3.3 g) を加えて室温で30分間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液、ヘキサン:酢酸エチル = 3:1) で精製し、4-フルオロ-3-トリフルオロアセチルアミノベンジルアルコール (2.5 g) を無色結晶で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.690 (2H, s), 7.12-7.35 (2H, m), 8.05-8.35 (2H, m).

(2) 実施例53-(1)で得られた4-フルオロ-3-トリフルオロアセチルアミノベンジルアルコール (2.5 g) のテトラヒドロフラン (4.0 ml) 溶液に二酸化マンガン (4.0 g) を加えて室温で20時間攪拌した。反応液を沪過し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液、ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) にて精製し、4-フルオロ-3-トリフルオロアセチルアミノベンズアルデヒド (1.6 g) を無色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.23-7.42 (1H, m), 7.75-7.86 (1H, m), 8.05-8.35 (1H, m), 8.818 (1H, dd, J=2.0, 7.2 Hz), 9.988 (1H, s).

(3) 実施例53-(2)で得られた4-フルオロ-3-トリフルオロアセチルアミノベンズアルデヒド (1.4 g) とジエチルホスホノ酢酸エチルエステル (1.6 g) のテトラヒドロフラン (4.0 ml) 溶液に水素化ナトリウム (0.28 g, 60%) を加えて60℃で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (3.0 ml) で希釈し、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液、ヘキサン:酢酸エチル = 20:1) で精製し、4-フルオロ-3-トリフルオロアセチルアミノケイ皮酸エチル (1.3 g) を無色結晶で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.324 (3H, t, J=7.2Hz), 4.271 (2H, q, J=7.2Hz), 6.424 (1H, d, J=15.8Hz), 7.14-7.45 (2H, m), 7.634 (1H, d, J=15.8Hz), 7.95-8.25 (1H, dd, J=2.2, 7.5Hz).

(4) 実施例53-(3)で得られた4-フルオロ-3-トリフルオロアセチルアミノケイ皮酸エチル (1.2 g) のエタノール (2.0 ml) 溶液に10% バラジウム炭素 (0.2 g) を加え水素気流中で90分間攪拌した。反応液を沪過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液、ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) で精製し、3-(4-フルオロ-3-トリフルオロアセチルアミノフェニル)プロピオン酸エチル (1.15 g) を無色油状物で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.239 (3H, t, J=7.2Hz), 2.615 (2H, t, J=7.2Hz), 2.952 (2H, t, J=7.8Hz), 4.130 (2

H, q, J=7.2Hz), 6.95-7.15 (2H, m), 7.95-8.25 (2H, m).

(5) 方法A: 実施例53-(4)で得られた3-(4-フルオロ-3-トリフルオロアセチルアミノフェニル)プロピオン酸エチル (1.15 g) のエタノール (2.0 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.4 g) を加えて60℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルで抽出し、水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液、ヘキサン:酢酸エチル = 10:1) で精製し、得られた無色油状物 (0.9 g) に10% 塩酸 (メタノール溶液) を加えて塩酸塩として3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)プロピオン酸エチル塩酸塩 (0.83 g) を無色結晶で得た。

方法B: 4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸 (5.0 g, 27.0 mmol) のテトラヒドロフラン (5.0 ml) 溶液に氷冷下 1M ボラン-テトラヒドロフラン溶液 (6.7 ml, 6.7 mmol) を滴下し、70℃で2時間攪拌した。反応液に氷冷下、水 (1.0 ml) を加えて反応を停止させ、溶媒を減圧留去した。残留物に水 (1.0 ml) を加えて酢酸エチル (1.0 ml) で2回抽出した。抽出液を1規定塩酸と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン:酢酸エチル = 4:1 次いで 2:1] で精製して、4-フルオロ-3-ニトロベンジルアルコール (4.5 g, 9.7%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.05 (1H, t, J=5.6Hz), 4.78 (2H, d, J=5.6Hz), 7.30 (1H, dd, J=10.6, 8.8Hz), 7.60-7.75 (1H, m), 8.09 (1H, dd, J=6.6, 2.2Hz). 上で得られた4-フルオロ-3-ニトロベンジルアルコール (1.0 g, 5.84 mmol) とトリエチルアミン (4.07 ml, 29.2 mmol) のジクロルメタン (20 ml) 溶液に氷冷下ビリジン三酸化硫黄錯体 (4.65 g, 29.2 mmol) のジメチルスルホキシド (12 ml) 懸濁液を加えた。室温で15分間攪拌した後、反応液をジエチルエーテル (150 ml) で希釈し、水、5% 硫酸水素カリウム、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン:酢酸エチル (5:1)] で精製して 4-フルオロ-3-ニトロベンズアルデヒド (0.86 g, 87%) を無色結晶として得た。

融点37-38℃. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.51 (1H, t, J=9.4Hz), 8.10-8.30 (1H, m), 8.60 (1H, dd, J=7.4, 2.2Hz), 10.05 (1H, s).

上で得られた4-フルオロ-3-ニトロベンズアルデヒド (9.4 g, 66.8 mmol)、(カルボエトキシメチレン)トリフルオニルホスフィン (2.2 g, 21.4 mmol) 及びテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物を30分間0℃で攪拌した。さらに3時間室温で攪拌した後、この混合物を酢酸エチル (100 ml) で希釈し、1N 塩酸 (80 ml)、飽和炭酸

水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン(1:2)から再結晶にて精製することにより3-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-2-プロペニ酸エチル(10.0 g, 41.6 mmol, 62%)を黄色針状晶として得た。

融点 115117°C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1709 (C=O), 1637 (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.337 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.491 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.174.32 (4H, m), 6.379 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.082 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.603 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.657 (1H, dd, $J = 2.2, 8.8$ Hz), 7.988 (1H, d, $J = 2.2$ Hz). 元素分析値 ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_0\text{F}$) 計算値: C, 55.23; H, 4.21; N, 5.86. 実測値: C, 55.29; H, 4.15; N, 5.67.

上で得られた3-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-2-プロペニ酸エチル(5 g, 20.9 mmol)のエタノール(100 ml)溶液に10% バラジウム炭素(0.5 g)を添加し、水素ガス雰囲気下、4時間室温で常圧接触還元に付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル(50 ml)に溶解し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(7 ml)を添加した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルジエチルエーテル(1:1)にて洗浄することにより3-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロピオン酸エチル塩酸塩(4.8 g, 19.4 mmol, 93%)を無色粉末として得た。

融点 105115°C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 32002400 (br, NH_3^+), 1730 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.031 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.579 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.822 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.960 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.087.23 (3H, m).

元素分析値 ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{ClF}$) 計算値: C, 53.34; H, 6.10; N, 5.65. 実測値: C, 53.27; H, 5.93; N, 5.58.

(6) 実施例1-(1)で得られた(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(20 g)のテトラヒドロフラン(200 ml)溶液に塩化チオニル(13.7 g)とN,N-ジメチルホルムアミド(0.2 ml)を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し残留物をテトラヒドロフラン(100 ml)に溶解した。この溶液を実施例53-(5)で得られた3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)プロピオン酸エチル塩酸塩(10.5 g), トリエチルアミン(1.07 g), テトラヒドロフラン(100 ml)懸濁液中に室温でかきまぜながら30分間で滴下した。反応液を30分間攪拌した後、酢酸エチル(50 ml)で希釈し、5% 硫酸水素カリウム、飽和炭酸水素ナトリウム、水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出

液、ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)で精製し、3-[3-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-7-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-4-フルオロフェニル]プロピオン酸エチル(24.3 g, 91%)を無色非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.956 (3H, s), 1.024 (3H, s), 1.227 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.026 (3H, s), 2.580 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.77-2.97 (3H, m), 3.060 (1H, dd, $J=7.0, 16.3$ Hz), 3.548 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 3.621 (3H, s), 3.723 (1H, d, $J=11.6$ Hz), 3.868 (1H, d, $J=11.6$ Hz), 3.892 (3H, s), 4.115 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.409 (1H, dd, $J=5.6, 6.8$ Hz), 4.584 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 6.295 (1H, s), 6.653 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 6.83-7.42 (7H, m), 7.95-8.05 (1H, m), 8.138 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

(7) 実施例53-(6)で得られた3-[3-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-7-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-4-フルオロフェニル]プロピオン酸エチル(24.3 g)のエタノール(160 ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム(80 ml)を加えて60°Cで1.5時間攪拌した。反応液を冷却し、水(50 ml)を加えてエーテル(30 ml)で抽出した。水層に1規定塩酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出し、水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮し、残留物をエタノール水(2:1)から再結晶することにより、3-[3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-4-フルオロフェニル]プロピオン酸(15.7 g, 70%)を無色プリズム晶として得た。融点 151152°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, s), 1.07 (3H, s), 2.57-2.72 (2H, m), 2.78-3.25 (5H, m), 3.398 (1H, d, $J=14.2$ Hz), 3.615 (3H, s), 3.628 (1H, d, $J=11.4$ Hz), 4.38-4.55 (2H, m), 6.195 (1H, s), 6.638 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 6.83-7.45 (7H, m), 7.92-8.15 (2H, m).

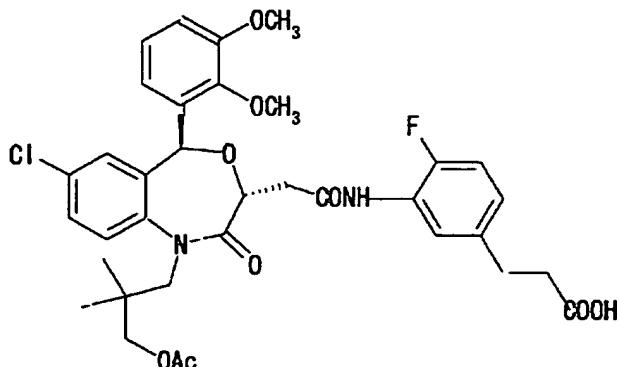
元素分析値 ($\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8\text{ClF}$) 計算値: C, 61.63; H, 5.64; N, 4.36. 実測値: C, 61.72; H, 5.89; N, 4.13.

【0084】実施例54

3-[3-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-4-フルオロフェニ

ル] プロピオン酸

【化65】



実施例53-(7)で得られた3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼン-3-イル]アセチル]アミノ-4-フルオロフェニル]プロピオン酸(0.3g)の酢酸エチル(6m1)溶液に塩化アセチル(0.13g)とビリジン(0.16g)を加えて室温で1時間搅拌した。反応液に水(8m1)を加えてさらに3時間搅拌した。反応液を1規定塩酸で洗浄後、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液、塩化メチレン:メタノール=20:1)で精製し、3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼン-3-イル]アセチル]アミノ-4-フルオロフェニル]プロピオン酸

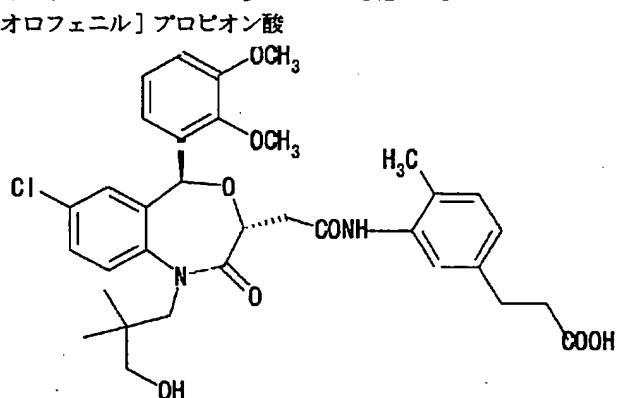
(0.21g)を無色非結晶性固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.954 (3H, s), 1.020 (3H, s), 2.023 (3H, s), 2.638 (2H, t, J=7.4Hz), 2.75-2.96 (3H, m), 3.066 (1H, dd, J=7.4, 14.7Hz), 3.546 (1H, d, J=14.0 Hz), 3.619 (3H, s), 3.723 (1H, d, J=11.0Hz), 3.867 (1H, d, J=11.0Hz), 3.890 (3H, s), 4.408 (1H, dd, J=5.6, 7.3Hz), 4.581 (1H, d, J=14.0Hz), 6.294 (1H, s), 6.653 (1H, d, J=1.6Hz), 6.83-7.45 (8H, m), 7.95-8.18 (2H, m).

【0085】実施例55

3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼン-3-イル]アセチル]アミノ-4-メチルフェニル]プロピオン酸

【化66】



(1) 4-メチル-3-ニトロ安息香酸(2.0g)とN-メチルモルホリン(1.34g)のテトラヒドロフラン(30m1)溶液を-10°Cに冷却し、クロルギ酸エチル(1.44g)と水素化ホウ素ナトリウム(1.6g)を加えた。ついでメタノール(16m1)を滴下した。反応液を室温で40分間搅拌後、水(100m1)を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留

物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン:酢酸エチル=3:1次いで1:1)で精製し、得られた油状物(1.5g)のテトラヒドロフラン(30m1)溶液に二酸化マンガン(2.0g)を加えて室温で20時間搅拌した。反応液を沪過し、ろ液を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、4-メチル-3-ニトロベンズアルデヒド(0.5g)を無色結晶で得

た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.708 (3H, s), 7.554 (1H, d, J=7.6Hz), 8.031 (1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 8.462 (1H, d, J=1.6Hz), 10.046 (1H, s).

(2) 実施例55-(1)で得られた4-メチル-3-ニトロベンズアルデヒド (0.5g) とジエチルホスホノ酢酸エチルエステル (0.8g) のテトラヒドロフラン (15m1) 溶液に水素化ナトリウム (0.15g, 60%) を加えて室温で90分間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて分解し、酢酸エチルで抽出し、水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液、ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、4-メチル-3-ニトロケイ皮酸エチルエステルの無色結晶 (0.55g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.340 (3H, t, J=7.2Hz), 2.629 (3H, s), 4.283 (2H, q, J=7.2Hz), 6.495 (1H, d, J=6.0Hz), 7.331 (1H, d, J=8.0Hz), 7.58-7.73 (2H, m), 8.124 (1H, d, J=1.8Hz).

(3) 実施例55-(2)で得られた4-メチル-3-ニトロケイ皮酸エチルエステル (0.5g) のエタノール (15m1) 溶液に10%パラジウム炭素 (0.1g) を加えて水素気流中で3.5時間攪拌した。反応液を沪過し、ろ液に塩酸 (酢酸エチル4規定溶液) を加えて3-(3-アミノ-4-メチルフェニル)プロピオン酸エチルエステル塩酸塩を結晶 (0.52g) として得た。

¹H-NMR (D₂O) δ: 1.231 (3H, t, J=7.4Hz), 2.555 (3H, s), 2.599 (2H, t, J=8.0Hz), 2.943 (2H, t, J=8.0Hz), 4.108 (2H, q, J=7.4Hz), 7.12-7.28 (2H, m), 7.436 (1H, s).

(4) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (0.9g) のテトラヒドロフラン (20m1) 溶液に塩化チオニル (0.66g)、及びN,N-ジメチルホルアミド (0.1m1) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエン (20m1) を加えて再び濃縮する。残留物のテトラヒドロフラン (15m1) 溶液を、実施例55-(3)で得られた3-(3-アミノ-4-メチルフェニル)プロピオン酸エチルエステル塩酸塩 (0.5g)、トリエチルアミン (0.88m1)、テトラヒドロフラン (15m1) の溶液中に室温で攪拌しながら5分間で滴下する。反応液を30分間攪拌した後、酢酸エチル (80m1) で希釈し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1~3:2) で精製し、3-[3-[3-(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸]エチル]プロピオン酸エチルエステルの無色結晶 (0.78g) を得た。

ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチルフェニル]プロピオン酸エチルエステル (1.1g) を無色非結晶性固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.958 (3H, s), 1.022 (3H, s), 1.231 (3H, t, J=7.0Hz), 2.204 (3H, s), 2.183 (3H, s), 2.584 (2H, t, J=7.6Hz), 2.71-2.97 (3H, m), 3.073 (1H, dd, J=7.6, 14.0Hz), 3.537 (1H, d, J=14.2Hz), 3.614 (3H, s), 3.723 (1H, d, J=11.4Hz), 3.868 (1H, d, J=11.4Hz), 3.890 (3H, s), 4.117 (2H, q, J=7.0Hz), 4.33-4.48 (1H, m), 4.563 (1H, d, J=14.2Hz), 6.290 (1H, s), 6.648 (1H, d, J=2.0Hz), 6.84-7.38 (7H, m), 7.65-7.78 (2H, m).

(5) 実施例55-(4)で得られた3-[3-[3-[3-(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチルフェニル]プロピオン酸エチルエステル (1.0g) のエタノール (10m1) 溶液に1規定水酸化ナトリウム (6m1) を加えて60°Cで40分間攪拌した。反応液に水 (30m1) を加えてエーテルで抽出した後、水層を1規定塩酸で中和し、酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=15:1) で精製し、3-[3-[3-[3-(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチルフェニル]プロピオン酸 (0.78g) を無色結晶として得た。

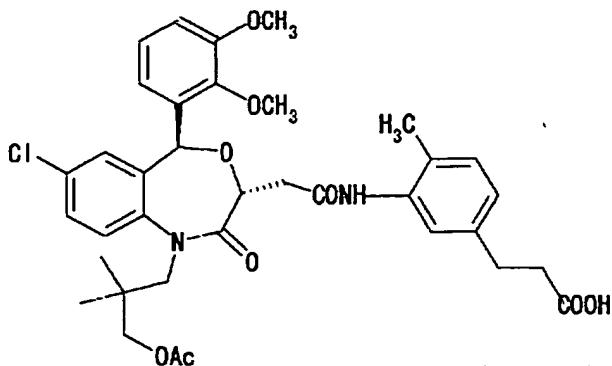
融点: 154-155°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.655 (3H, s), 1.047 (1H, s), 2.170 (3H, s), 2.618 (2H, t, J=8.4Hz), 2.75-3.12 (4H, m), 3.173 (1H, d, J=12.2Hz), 3.392 (1H, d, J=14.4Hz), 3.602 (3H, s), 3.623 (1H, d, J=12.2Hz), 3.890 (3H, s), 4.37-4.55 (2H, m), 6.189 (1H, s), 6.637 (1H, d, J=1.6Hz), 6.87-7.42 (6H, m), 7.55-7.68 (2H, m).

【0086】実施例56

3-[3-[3-(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3-5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチルフェニル]プロピオン酸

【化67】



実施例55-(5)で得られた3-[3-[(3R,5S)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチルフェニル]プロピオニ酸(0.5g)を実施例54の合成法に従って反応、処理し、3-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルブロピル)-2-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチルフェニル]プロピオニ酸(0.39g)を無色非結晶性固体として得た。

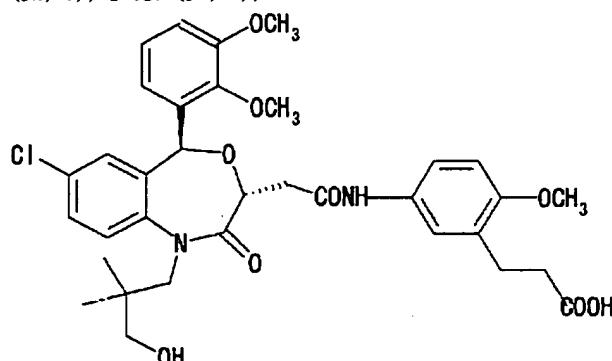
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.955 (3H, s), 1.017 (3H, s),

2.021 (3H, s), 2.171 (3H, s), 2.25-3.15 (6H, m), 3.536 (1H, d, J=13.8Hz), 3.613 (3H, s), 3.713 (1H, d, J=11.0Hz), 3.867 (1H, d, J=11.0Hz), 3.889 (3H, s), 4.35-4.47 (1H, m), 4.556 (1H, d, J=13.8Hz), 6.291 (1H, s), 6.651 (1H, d, J=1.2Hz), 6.85-7.38 (6H, m), 7.750 (2H, d, J=9.8Hz).

【0087】実施例57

3-[5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メトキシフェニル]プロピオニ酸

【化68】



(1) 2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒド(3.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液にヨードメタン(3.8g)と水素化ナトリウム(0.93g)を加えて60℃で1.5時間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出し、水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物(3.0g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液にジエチルホスホノ酢酸エチルエステル(4.2g)と水素化ナトリウム(0.82g, 60%)を加えて60℃で30分間攪拌した。反応液に酢酸エチル(50ml)を加えて希釈し、5%硫酸水素カリウムで洗浄後水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン:

酢酸エチル=4:1)で精製し、2-メトキシ-5-ニトロケイ皮酸エチルエステル(2.0g)を無色結晶を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.353 (3H, t, J=7.2Hz), 4.016 (3H, s), 4.288 (2H, q, J=7.2Hz), 6.614 (1H, d, J=16.2Hz), 7.002 (1H, d, J=9.0Hz), 7.942 (1H, d, J=16.2Hz), 8.257 (1H, dd, J=2.8, 9.0Hz), 8.422 (1H, d, J=2.8Hz).

(2) 実施例57-(1)で得られた2-メトキシ-5-ニトロケイ皮酸エチルエステル(1.8g)のエタノール(40ml)溶液に10%パラジウム炭素(0.5g)を加えて水素気流中室温で1.5時間攪拌した。反応液を沪過し、塩化水素(酢酸エチル溶液、4規定)を加え

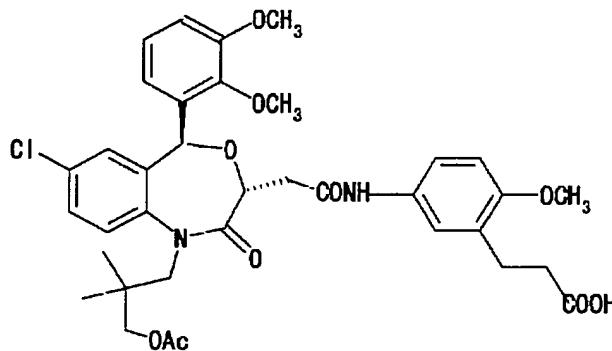
て3-(5-アミノ-2-メトキシフェニル)プロピオニ酸エチルエステル塩酸塩(1.7g, 灰白色針状結晶)を得た。

¹H-NMR(D₂O) δ: 1.234(3H, t, J=7.2Hz), 2.566(2H, t, J=7.2Hz), 2.85-3.02(2H, m), 3.823(3H, s), 4.120(2H, q, J=7.2Hz), 6.75-6.88(1H, m), 7.15-7.45(2H, m).

(3) 実施例1-(1)で得られた(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(1.0g)と実施例57-(2)で得られた3-(5-アミノ-2-メトキシフェニル)プロピオニ酸エチルエステル塩酸塩(0.55g)を実施例55の合成法に従って反応処理し、3-[5-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メトキシフェニル]プロピオニ酸エチルエステル(1.2g)を無色非結晶性固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.956(3H, s), 1.022(3H, s), 1.276(3H, t, J=7.2Hz), 2.025(3H, s), 2.52-3.05(6H, m), 3.533(1H, d, J=14.0Hz), 3.617(3H, s), 3.729(1H, d, J=11.4Hz), 3.892(3H, s), 4.122(2H, q, J=7.2Hz), 4.111(1H, t, J=7.0Hz), 4.559(1H, d, J=9.0Hz), 6.293(1H, s), 6.636(1H, d, J=2.0Hz), 6.859(1H, d, J=9.0Hz), 6.95-7.42(7H, m), 7.658(1H, s).

(4) 実施例57-(3)で得られた3-[5-[(3



実施例57-(4)で得られた3-[5-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メトキシフェニル]プロピオニ酸(0.6g)を実施例54の合成法に従って反応処理し、3-[5-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メトキシフェニル]プロピオニ酸(0.4g)を得た。

R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メトキシフェニル]プロピオニ酸エチルエステル(1.2g)を1規定水酸化ナトリウム(10mL)を用いて加水分解し、3-[5-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メトキシフェニル]プロピオニ酸(0.72g)を無色非結晶性固体で得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.653(3H, s), 1.046(3H, s), 2.45-3.08(6H, m), 3.184(1H, d, J=11.8Hz), 3.384(1H, d, J=14.2Hz), 3.610(3H, s), 3.620(1H, d, J=1.8Hz), 3.795(3H, s), 3.891(3H, s), 4.38-4.55(2H, m), 6.179(1H, s), 6.621(1H, d, J=1.8Hz), 6.768(1H, d, J=8.8Hz), 6.93-7.45(7H, m), 7.819(1H, s).

【0088】実施例58

3-[5-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メトキシフェニル]プロピオニ酸(0.4g)を得た。

【化69】

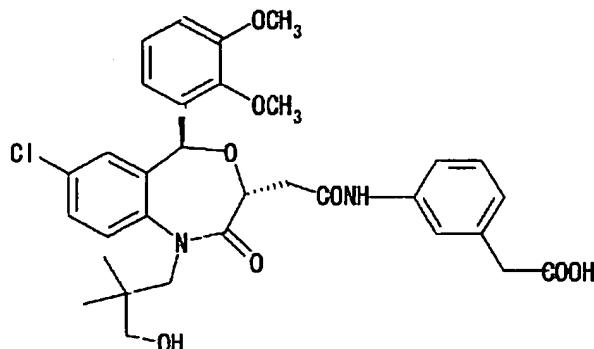
5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メトキシフェニル]プロピオニ酸(0.4g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.947(3H, s), 1.013(3H, s), 2.010(3H, s), 2.45-3.15(6H, m), 3.532(1H, d, J=14.2Hz), 3.614(3H, s), 3.733(1H, d, J=11.2Hz), 3.792(3H, s), 3.864(1H, d, J=11.2Hz), 3.887(3H, s), 4.431(1H, dd, J=5.6, 7.6Hz), 4.548(1H, d, J=14.2Hz), 6.287(1H, s), 6.638(1H, br), 6.757(1H, d, J=9.0Hz), 6.95-7.45(7H, m), 7.957(1H, s).

【0089】実施例59

3-[[(3R, 5S) -7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-

テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アミノフェニル酢酸
【化70】



(1) 実施例1-(1)で得られた(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(1.0g)を実施例53の方法に従って酸クロライトとした後、3-アミノフェニル酢酸メチルエステル塩酸塩(0.43g)と反応させ、3-[[(3R, 5S) -1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アミノフェニル酢酸メチルエステル(0.85g)を無色非結晶性固体で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.959 (3H, s), 1.024 (3H, s), 2.025 (3H, s), 2.812 (1H, dd, J=5.6, 14.1Hz), 3.002 (1H, dd, J=7.2, 14.1Hz), 3.538 (1H, d, J=14.2Hz), 3.608 (2H, s), 3.620 (3H, s), 3.690 (3H, s), 3.732 (1H, d, J=11.2Hz), 3.870 (1H, d, J=11.2Hz), 3.894 (3H, s), 4.403 (1H, dd, J=5.8, 7.2Hz), 4.564 (1H, d, J=14.2Hz), 6.299 (1H, s), 6.645 (1H, d, J=2.0Hz), 6.95-7.48 (9H, m), 7.847 (1H, br).

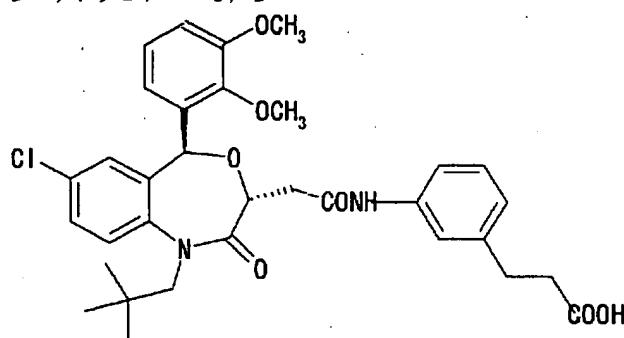
(2) 実施例59-(1)で得られた3-[[(3R, 5S) -1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-

ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アミノフェニル酢酸メチルエステル(0.8g)を実施例53の方法に従ってアルカリ加水分解し、3-[[(3R, 5S) -7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アミノフェニル酢酸(0.27g)を無色非結晶性固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.645 (3H, s), 1.035 (3H, s), 2.809 (1H, dd, J=5.8, 14.2Hz), 3.016 (1H, dd, J=7.8, 14.2Hz), 3.173 (1H, d, J=11.8Hz), 3.368 (1H, d, J=14.6Hz), 3.604 (3H, s), 3.626 (1H, d, J=11.8Hz), 3.887 (3H, s), 4.38-4.54 (2H, m), 6.177 (1H, s), 6.617 (1H, d, J=2.0Hz), 6.93-7.48 (9H, m), 8.007 (1H, br).

【0090】実施例60

3-[[3-[[(3R, 5S) -7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アミノフェニル] プロピオノン酸
【化71】



(1) (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1. 0g) を実施例53の方法に従って酸クロライトとした後、実施例35-(1)で得られた化合物 (0. 55g) と反応させ、3-[3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸エチルエステル (1. 1g) を無色非結晶性固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.954 (9H, s), 1.237 (3H, t, J=7.0Hz), 2.601 (2H, t, J=7.2Hz), 2.73-3.08 (4H, m), 3.361 (1H, d, J=14.0Hz), 3.628 (3H, s), 3.894 (3H, s), 4.128 (2H, q, J=7.0Hz), 4.408 (1H, dd, J=5.6, 7.3Hz), 4.512 (1H, d, J=14.0Hz), 6.308 (1H, s), 6.619 (1H, d, J=1.8Hz), 6.88-7.43 (9H, m), 7.884 (1H, br).

(2) 実施例60-(1)で得られた3-[3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸エチルエステル (1. 0g) のエタノール (5m1) 溶液に1規定水酸化ナトリ

ウム (10m1) を加えて60℃で1時間攪拌した。反応液に水 (30m1) を加えて希釈し、1規定塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物から得られた結晶を酢酸エチルとヘキサンから再結晶し、3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニルプロピオン酸 (0. 9g) を無色結晶として得た。

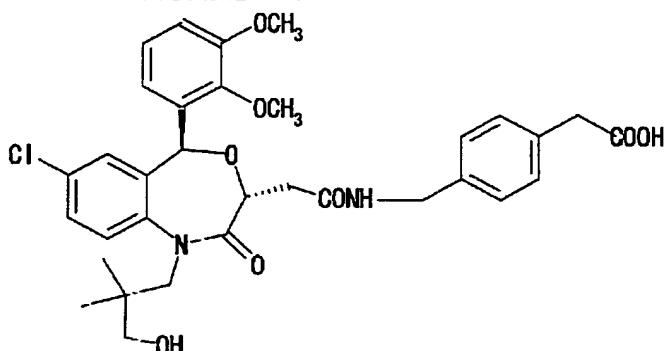
融点: 172-173℃

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.943 (9H, s), 2.646 (2H, t, J=7.2Hz), 2.73-3.13 (4H, m), 3.357 (1H, d, J=13.6Hz), 3.625 (3H, s), 3.888 (3H, s), 4.428 (1H, dd, J=5.6, 6.9Hz), 4.492 (1H, d, J=13.6Hz), 6.299 (1H, s), 6.619 (1H, d, J=1.8Hz), 6.88-7.42 (9H, m), 8.148 (1H, s).

【0091】実施例61

4-[([(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニル酢酸

【化72】



(1) 4-(メトキシカルボニルメチル)フェニル酢酸 (5g, 0.024mol)、トリエチルアミン (3.0g, 0.030mol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (50m1) の混合物にジフェニルホスホリルアジド (0.65g, 2.38mmol) 添加し、室温で30分間攪拌した。反応液を水に投入し、酢酸エチル (100m1 x 2) で抽出した。全有機層を5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をトルエン (50m1) に溶解し、1時間加熱環流した後、減圧下濃縮した。残渣をtert-ブタノール (50m1) に溶解し、ビリジン (3.8g, 0.048mol) を添加した。この混合物を5時間加熱環流した。酢酸エチル (100m1) で希釈し、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル

カラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン - 酢酸エチル (3:1)] にて精製することにより 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル酢酸メチル (3.2g, 11.5mmol, 48%) を無色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3358 (NH), 1738, 1712, 1699 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.456 (9/10 × 9H, s), 1.641 (1/10 × 9H, s), 3.612 (2H, s), 3.687 (3H, s), 4.292 (9/10 × 2H, d, J=5.8Hz), 4.394 (1/10 × 2H, d, J=6.0Hz), 4.76-4.90 (1H, br), 7.242 (4H, m).

(2) 実施例61-(1)で得られた4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル酢酸メチル (3.2g, 11.5mmol) とトリフルオロ酢酸 (15m1) の混合物を室温で30分間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (100m1) に溶解し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液

(3ml)を添加した。溶媒を留去し、残渣をエタノールジエチルエーテル(10:1)にて結晶化することにより4-(アミノメチル)フェニル酢酸メチル塩酸塩(1.8g、8.35mmol、73%)を無色粉末として得た。融点198-210°C。

IR ν cm⁻¹ (KBr) 6

III. $\Delta_{\text{eff}}(\text{R.F.})$, cm $^{-1}$: 3.310 (2H, --CH_2), 3.776 (2H, --CH_2), 4.10.

¹H-NMR (D₂O) δ: 3.710 (3H, s), 3.776 (2H, s), 4.179 (2H, s), 7.369 (2H, d, J=8.4Hz), 7.442 (2H, d, J=8.4Hz).

(3) (3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(1g、2.09mmol)と実施例61-(2)で得られた4-(アミノメチル)フェニル酢酸メチル塩酸塩(0.47g、2.20mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(10ml)にシアノリん酸ジエチル(0.38g、2.30mmol)次いでトリエチルアミン(0.53g、5.23mmol)を添加した。この混合物を室温で30分攪拌した。酢酸エチル(100ml)で希釈し、

水、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン(1:3)から再結晶して精製することにより 4-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニル酢酸メチル(1.33g、2.08mmol、100%)を無色粉末として得た。

融点 159-161°C.

$$[\alpha]_D^{22} -198.9^\circ \quad (c=0.16, \quad)$$

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (br, OH, NH), 1738, 1651 (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.637 (3H, s), 1.046 (3H, s), 2.687 (1H, dd, J=6.2, 14.6Hz), 2.887 (1H, dd, J=7.2, 14.6Hz), 3.136 (1H, t, J=11.0Hz), 3.376 (1H, d, J=13.8Hz), 3.54-3.64 (1H, m), 3.601 (3H, s), 3.621 (2H, s), 3.691 (3H, s), 3.890 (3H, s), 4.38-4.48 (4H, m), 6.10-6.20 (1H, br), 6.149 (1H, s), 6.612 (1H, s), 6.98-7.35 (9H, m).

元素分析值 (C₃₄H₃₉N₂O₈ClO₃H₂O) 計算値: C, 63.36; H, 6.19; N, 4.35. 實測値: C, 63.21; H, 6.03; N, 4.45

(4) 実施例61-(3)で得られた4-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ペンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニル酢酸メチル (1.2g、 1.88mmol)、 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.1ml) 及びエタノール (20ml) の混合物を60°C で1時間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、 酸性化後、 酢酸エチル (100ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、 硫酸ナトリウムにて乾燥後、 減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン (1:1) から再結晶して精製することにより 4-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ペンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニル酢酸 (0.87g、 1.39mmol、 74%) を無色粉末として得た。

融点 129-132°C.

$$[\alpha]_D^{22} -208.8^\circ \quad (c=0.21, \quad \quad).$$

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH), 1718, 1651 (C=O).

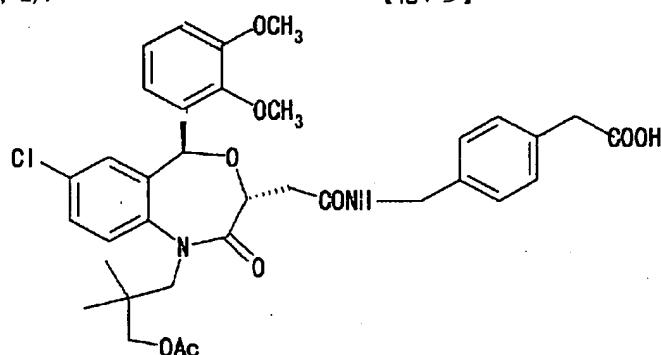
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.634 (3H, s), 1.022 (3H, s), 2.684 (1H, dd, J=5.8, 14.2Hz), 2.883 (1H, dd, J=7.6, 14.2Hz), 3.142 (1H, d, J=12.0Hz), 3.362 (1H, d, J=14.4Hz), 3.516 (1H, d, J=12.0Hz), 3.588 (3H, s), 3.621 (2H, s), 3.883 (3H, s), 4.36-4.45 (4H, m), 6.130 (1H, s), 6.23-6.33 (1H, br), 6.610 (1H, d, J=2.0Hz), 6.95-7.40 (9H, m).

元素分析值 (C₃₃H₃₇N₂O₈Cl·H₂O) 計算値: C, 61.63; H, 6.11; N, 4.36. 実測値: C, 61.82; H, 6.18; N, 4.25.

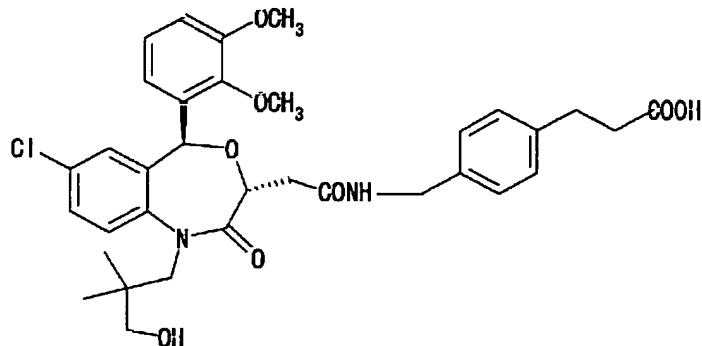
【0092】実施例62

4-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニル酢酸

〔化73〕



実施例61-(4)で得られた4-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニル酢酸 (8g、12.8mmol)、ビリジン (4.6g、57.6mmol) 及び酢酸エチル (100ml) の混合物に塩化アセチル (3.5g、44.8mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、水 (4ml) をこの混合物に添加し、さらに室温で2時間攪拌した。有機層を分離し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒: 酢酸エチルメタノール (20:1)〕にて精製することにより 4-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニル酢酸 (4.5g、6.75mmol、53%) を無色非結晶状固体として得た。



(1) 4-アミノメチル安息香酸 (10g、66.2mmol) を1N NaOH (70ml) に溶解し、室温でジ炭酸ジ-tert-ブチル (16g、74.4mmol) 添加した。この混合物を室温で1時間攪拌した。エーテルで洗浄した後、水層を酸性化し、酢酸エチル (100ml) で2回抽出した。全抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン (1:1) から再結晶にて精製することにより 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)安息香酸 (13.4g、53.3mmol、81%) を無色粉末として得た。

融点 162-164°C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3356 (NH), 3400-2400 (COOH), 1684 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.471 (9H, s), 4.396 (2H, d, $J=5.8$), 4.90-5.05 (1H, br), 7.384 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.069 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

元素分析値 ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$) 計算値: C, 62.14; H, 6.82; N, 5.57. 実測値: C, 62.27; H, 6.60; N, 5.52.

(2) 実施例63-(1)で得られた4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)安息香酸 (13.4g、53.3mmol) のテトラヒドロフラン (100ml) 溶液に室温でカルボニルジイミダゾール (9.5g、58.6mmol) 添加した。室温で6時

$[\alpha]_D^{22} -149.9^\circ$ ($c=0.25$,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH), 1732, 1674 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.925 (3H, s), 1.000 (3H, s), 2.020 (3H, s), 2.683 (1H, dd, $J=5.8$, 14.6Hz), 2.874 (1H, dd, $J=7.0$, 14.6Hz), 3.511 (1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 3.596 (3H, s), 3.623 (2H, s), 3.709 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 3.850 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 3.881 (3H, s), 4.36-4.54 (4H, m), 6.238 (1H, s), 6.350 (1H, br), 6.627 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.95-7.33 (9H, m).

【0093】実施例63

3-[4-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニル酢酸 (化74)

間攪拌した後、マロン酸モノエチルエステルのマグネシウム塩 (9.2g、32.0mmol) を添加した。この混合物を室温で一夜攪拌した。酢酸エチル (100ml) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で2回洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [ヘキサン酢酸エチル (2:1)] にて精製することにより 3-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-3-オキソプロピオン酸エチル (17g、5.29mmol、99%) を無色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3500-3300 (br, NH), 1738, 1720, 1687 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.256 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.462 (9H, s), 3.975 (6/7 \times 2H, s), 4.209 (6/7 \times 2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.265 (6/7 \times 2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.377 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 4.925 (1H, br), 5.649 (1/7 \times 1H, s), 7.328 (1/7 \times 2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.387 (6/7 \times 2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.740 (1/7 \times 2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.912 (6/7 \times 2H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

元素分析値 ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_5$) 計算値: C, 63.54; H, 7.21; N, 4.36. 実測値: C, 63.34; H, 7.14; N, 4.46.

(3) 実施例63-(2)で得られた3-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-3-オキソプロピオン酸

エチル (17g、 52.9mmol) のエタノール溶液 (200ml) に水素化ホウ素ナトリウム (3g、 79.3mmol) を0°Cで添加した。室温で30分間攪拌した後、酢酸エチル (300ml) で希釈し、水、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン酢酸エチル (2:1)] にて精製することにより 3-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (7.2g、 22.3mmol、 42%) を無色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (br, OH, NH), 1714, 1693 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.268 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.458 (9H, s), 2.64-2.82 (2H, m), 4.187 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.299 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.80-4.90 (1H, br), 5.122 (1H, dd, $J=5.2, 7.8\text{Hz}$), 7.25-7.40 (4H, m).

元素分析値 ($\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ 0.2 H_2O) 計算値: C, 62.44; H, 7.83; N, 4.28. 実測値: C, 62.56; H, 7.64; N, 4.36.

(4) 実施例63-(3)で得られた3-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (6.4g、 19.8mmol)、トリエチルアミン (2.4g、 13.8mmol)、塩化メタンスルホニル (2.5g、 21.8mmol) 並びに酢酸エチル (70ml) の混合物を0°Cで30分間攪拌した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (3.3g、 21.8mmol) を添加、この混合物を30分間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (100ml) で希釈し、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン酢酸エチル (3:1)] にて精製することにより 3-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-2-プロピオン酸エチル (4.8g、 15.7mmol、 79%) を無色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3354 (NH), 1712 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.339 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.462 (9H, s), 4.21-4.35 (4H, m), 4.82-4.96 (1H, br), 6.421 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 7.302 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.496 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.671 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$).

(5) 実施例63-(4)で得られた3-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-2-プロピオン酸エチル (3.5g、 11.5mmol) のエタノール (100ml) 溶液に10% バラジウム炭素 (0.3g) を添加した。室温で一夜常圧接觸還元に付し、触媒をろ去して除き、ろ液を減圧下濃縮することにより 3-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]プロピオン酸エチル (2.8g、 9.11mmol、 79%) を無色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3354 (NH), 1714 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.236 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.458 (9H, s), 2.597 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.934 (2H, t, $J=7.$

0Hz), 4.125 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.277 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.70-4.80 (1H, br), 7.14-7.23 (4H, m).

元素分析値 ($\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4$) 計算値: C, 66.43; H, 8.20; N, 4.56. 実測値: C, 66.22; H, 7.99; N, 4.30.

(6) 実施例63-(5)で得られた3-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]プロパン酸エチル (2.8g、 9.11mmol) とトリフルオロ酢酸 (10ml) の混合物を室温で10分間攪拌し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (100ml) に溶解し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (3ml) を添加した。溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルにて結晶化することにより 3-[4-(アミノメチル)フェニル]プロピオン酸エチル塩酸塩 (1.8g、 7.39mmol、 81%) を無色粉末として得た。

融点 202-206°C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3300-2400 (br, NH_3^+), 1736 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.130 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.670 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.923 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.050 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 4.110 (2H, s), 7.289 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.356 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

(7) (3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1g、 2.09mmol) と実施例63-(6)で得られた3-[4-(アミノメチル)フェニル]プロピオン酸エチル塩酸塩 (0.53g、 2.19mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10ml) にシアノリん酸ジエチル (0.37g、 2.29mmol) 次いでトリエチルアミン (0.58g、 5.73mmol) を添加した。この混合物を室温で30分攪拌した。酢酸エチル (100ml) で希釈し、水、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン (1:1) から再結晶して精製することにより 3-[4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニル]プロピオン酸エチル (1.23g、 1.84mmol、 88%) を無色アリズム晶として得た。

この混合物を室温で30分攪拌した。酢酸エチル (100ml) で希釈し、水、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン (1:1) から再結晶して精製することにより 3-[4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニル]プロピオン酸エチル (1.23g、 1.84mmol、 88%) を無色アリズム晶として得た。

融点 172-174°C.

$[\alpha]_D^{22} -192.5^\circ$ ($c=0.18$,).

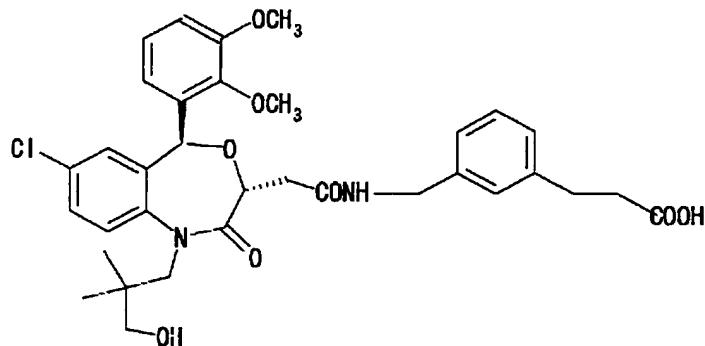
IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (br, OH, NH), 1732, 1658 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.639 (3H, s), 1.048 (3H, s), 1.240 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.601 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.686 (1H, dd, $J=5.8, 14.2\text{Hz}$), 2.876 (1H, dd, $J=6.8, 14.2\text{Hz}$), 2.940 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.05-3.19 (1H, m), 3.379 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 3.54-3.64 (1H, m), 3.599 (3H, s), 3.892 (3H, s), 4.130 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.35-4.51 (4H, m), 6.08-6.11 (1H, br), 6.150 (1H,

s), 6.608 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.96-7.41 (9H, m).
元素分析値 ($C_{36}H_{43}N_2O_8Cl$) 計算値: C, 64.81; H, 6.50; N, 4.20. 実測値: C, 64.59; H, 6.46; N, 4.34.

(8) 実施例63-(7)で得られた3-[4-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニル]プロピオン酸エチル (1g, 1.50mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.5ml) 及びエタノール (10ml) の混合物を60°Cで1時間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (100ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: 酢酸エチルメタノール (2:1)] 精製することにより 3-[4-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニル]プロピオン酸 (0.76g, 1.19mmol, 79%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -182.7^\circ$ ($c=0.25$,).



(1) (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1. 0g) と3-[3-(アミノメチル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル塩酸塩 (0. 56g) のN, N-ジメチルホルムアミド (1.2ml) 溶液にシアノリン酸ジエチル (0. 41g) とトリエチルアミン (0. 8ml) を加えて室温で30分間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50ml) を加えて希釈し、5%硫酸水素カリウム、飽和炭酸水素ナトリウム、水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液、ヘキサン: 酢酸エチル: メタノール=30: 20: 1) で精製し、3-[3-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニル]プロピオン酸エチルエステル

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH, NH), 1716, 1651 (C=O).
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.641 (3H, s), 1.031 (3H, s), 2.641 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.684 (1H, dd, $J=6.0, 14.4\text{Hz}$), 2.874 (1H, dd, $J=7.6, 14.4\text{Hz}$), 2.938 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.147 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 3.377 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 3.579 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 3.588 (3H, s), 3.885 (3H, s), 4.36-4.46 (4H, m), 6.131 (1H, s), 6.20-6.30 (1H, br), 6.603 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.96-7.35 (9H, m).
元素分析値 ($C_{34}H_{39}N_2O_8Cl \cdot 0.5H_2O$) 計算値: C, 63.01; H, 6.22; N, 4.32. 実測値: C, 63.17; H, 6.42; N, 4.22.

【0094】実施例64

3-[3-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニル]プロピオン酸

【化75】

ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニル]プロピオン酸エチルエステル (1. 15g) を無色結晶として得た。

融点: 94-95°C

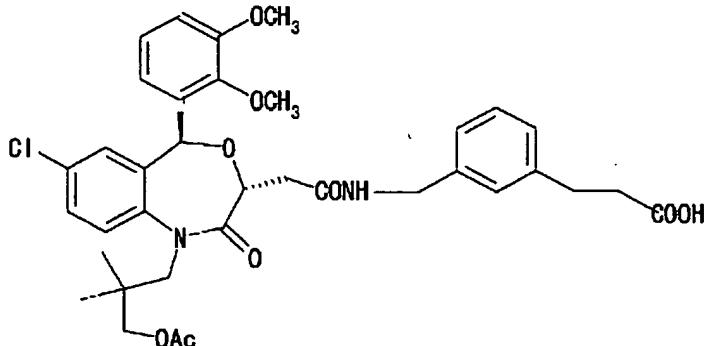
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.640 (3H, s), 1.044 (3H, s), 1.235 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.55-3.25 (7H, m), 3.385 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 3.600 (3H, s), 3.888 (3H, s), 4.125 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.26-4.52 (3H, m), 6.153 (1H, s), 6.607 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.92-7.45 (9H, m).

(2) 実施例64-(1)で得られた3-[3-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニル]プロピオン酸エチルエステル (1. 0g) のテトラヒドロフラン (5ml) とメタノール (10ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム (5ml) を加えて60°Cで40分間攪拌した。反応液に水

(50ml) を加えて希釈し、エーテルで抽出後、水層を1規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残留物から得られる結晶を酢酸エチルとヘキサンから再結晶し、3-[3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニル]プロピオン酸(0.82g)を無色結晶として得た。

融点: 177-178°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.647 (3H, s), 1.040 (3H, s),



実施例64-(2)で得られた3-[3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニル]プロピオン酸(0.4g)を実施例54の方法に従って反応、処理し、3-[3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニル]プロピオン酸(0.34g)を無色非結晶性固体で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.930 (3H, s), 0.998 (3H, s),

2.55-3.05 (8H, m), 3.176 (1H, d, J=12.4Hz), 3.395 (1H, d, J=14.4Hz), 3.590 (3H, s), 3.594 (1H, d, J=12.4Hz), 3.888 (3H, s), 4.22-4.57 (4H, m), 6.128 (1H, s), 6.17-6.32 (1H, m), 6.620 (1H, d, J=1.8Hz), 6.94-7.45 (9H, m).

【0095】実施例65

3-[3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニル]プロピオン酸

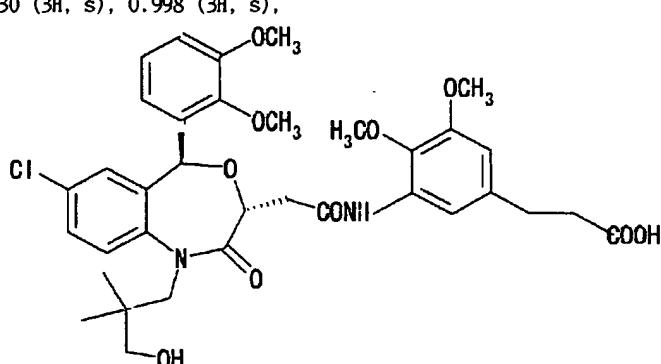
【化76】

2.013 (3H, s), 2.57-2.98 (6H, m), 3.531 (1H, d, J=14.2Hz), 3.596 (3H, s), 3.720 (1H, d, J=11.2Hz), 3.851 (1H, d, J=11.2Hz), 3.879 (3H, s), 4.25-4.47 (3H, m), 4.534 (1H, d, J=14.2Hz), 6.244 (1H, s), 6.25-6.35 (1H, m), 6.623 (1H, br), 6.92-7.38 (9H, m).

【0096】実施例66

3-[5-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ]-3,4-ジメトキシフェニル]プロピオン酸

【化77】



(1) 5-ニトロバニリン (10 g、50.7 mmol)、炭酸カ

リウム (10.5 g、76.1 mmol)、ヨードメタン (7.9

g、55.8 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (100 ml) の混合物を40°Cで一夜攪拌した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチル(100 ml)で抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン (1:2) から再結晶することにより3,4-ジメトキシ-5-ニトロベンズアルデヒド(5.1 g、24.2 mmol、47%)を無色プリズム晶として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1703 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.005 (3H, s), 4.084 (3H, s), 7.628 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.842 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.923 (1H, s).

元素分析値 ($\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_5$) 計算値: C, 51.19; H, 4.30; N, 6.63. 実測値: C, 51.24; H, 4.11; N, 6.57.

(2) トリエチルホスホノ酢酸 (5.9 g、26.5 mmol) のテトラヒドロフラン溶液(20 ml)を実施例66-(1)で得られた3,4-ジメトキシ-5-ニトロベンズアルデヒド(5.08 g、24.1 mmol)、水素化ナトリウム (1.2 g、48.2 mmol) 及びテトラヒドロフラン (50 ml)の混合物に0°Cで添加した。室温で1時間攪拌した後、反応を5%硫酸水素ナトリウム水溶液でクエンチした。酢酸エチル (10 0ml)で希釈し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン (1:2) から再結晶して精製することにより3-(3,4-ジメトキシ-5-ニトロフェニル)-2-プロパン酸エチル (2.7 g、9.60 mmol、40%)を淡黄色プリズム晶として得た。

融点 8788°C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1712 (C=O), 1643 (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.346 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.962 (3H, s), 4.011 (3H, s), 4.280 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.412 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.214 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.498 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.594 (1H, d, J = 15.8 Hz).

元素分析値 ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_6$) 計算値: C, 55.51; H, 5.38; N, 4.98. 実測値: C, 55.32; H, 5.53; N, 4.93.

(3) 10% パラジウム炭素 (0.2 g)を、実施例66-(2)で得られた3-(3,4-ジメトキシ-5-ニトロフェニル)-2-プロパン酸エチル (2.7 g、9.60 mmol)のエタノール溶液 (50 ml)添加し、室温・常圧で水素雰囲気下に5時間攪拌した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (50 ml)に溶解し、4N塩酸酢酸エチル溶液 (3 ml)を添加し、減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルヘキサン (1:1)にて洗浄することにより3-(5-アミノ-3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロピオン酸エチル塩酸塩(2.5 g、8.63 mmol、90%)を無色粉末として得た。

融点 158166°C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 34002300 (br, NH⁺), 1732 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.009 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.562 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.789 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.742 (3H, s), 3.762, 3.769 (total 3H, each s), 3.966 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.705 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.896 (1H, s).

元素分析値 ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{Cl}$) 計算値: C, 53.89; H, 6.96; N, 4.83. 実測値: C, 53.63; H, 6.96; N, 4.75.

(4) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1.0 g、1.92 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.03 ml)及びテトラヒドロフラン (10 ml)の混合物に塩化チオニル (0.7 g、5.88 mmol)を室温で添加し、1時間攪拌した。減圧下濃縮した残渣をテトラヒドロフラン (5 ml)に溶解した。この溶液を実施例66-(3)で得られた3-(5-アミノ-3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロピオン酸エチル塩酸塩 (0.61 g、2.11 mmol)、トリエチルアミン (0.48 g、4.80 mmol)及びテトラヒドロフラン (10 ml)の混合物に添加した。室温で30分間攪拌した後、酢酸エチル (100 ml)で希釈した。これを1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、並びに飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン酢酸エチル (1:1)]にて精製することにより3-[5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3,4-ジメトキシフェニル]プロピオン酸エチル(0.90 g、1.19 mmol、62%)を無色非結晶状粉末として得た。

[a]_D²² 119.6° (c = 0.15,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 34003300 (br, NH), 1732, 1682 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.947 (3H, s), 1.018 (3H, s), 1.249 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.030 (3H, s), 2.552.63 (2H, m), 2.772.92 (3H, m), 3.082 (1H, dd, J = 7.0, 14.2 Hz), 3.533 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.610 (3H, s), 3.721 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.792 (3H, s), 3.823.89 (7H, m), 4.136 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.436 (1H, dd, J = 6.2, 7.0 Hz), 4.572 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.283 (1H, s), 6.511 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.642 (1H, d, J = 1.4 Hz), 6.947.33 (5H, m), 7.819 (1H, s), 8.241 (1H, s).

元素分析値 ($\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{Cl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C, 61.29; H, 6.33; N, 3.67. 実測値: C, 61.41; H, 6.48; N, 3.81.

(5) 実施例66-(4)で得られた3-[5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3,4-

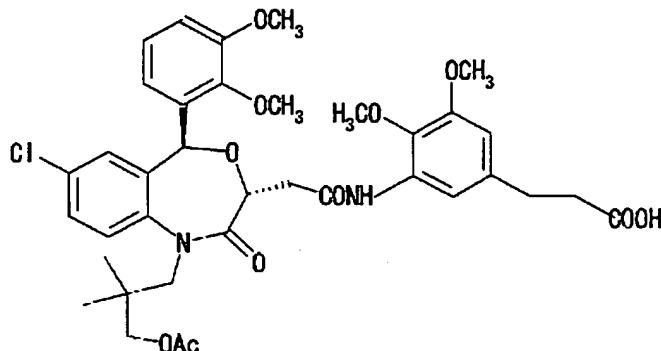
ジメトキシフェニル]プロピオン酸エチル (0.8 g, 1.0 6 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3ml) 及びエタノール (8ml) の混合物を60°C で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (100ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン (1:1) から再結晶して精製することにより 3-[5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3,4-ジメトキシフェニル]プロピオン酸 (0.40 g, 0.584 mmol, 55%) を無色プリズム晶として得た。

融点 145148°C.

[a]_D²² 158.5° (c = 0.20,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 36002400 (br, COOH, NH, OH), 1732, 1714, 1660 (C=O).

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 0.645 (3H, s), 1.042 (3H, s), 2.



実施例66-(5)で得られた3-[5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3,4-ジメトキシフェニル]プロピオン酸 (0.2 g, 0.292 mmol)、ピリジン (0.10 g, 1.32 mmol) 及び酢酸エチル (5ml) の混合物に塩化アセチル (80 mg, 1.02 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、水 (4ml) をこの混合物に添加し、さらに室温で2時間攪拌した。有機層を分離し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン (1:2) から再結晶して精製することにより 3-[5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2-2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3,4-ジメトキシフェニル]プロピオン酸 (0.17 g, 0.234 mmol, 80%) を無色非結晶状粉末として得た。

[a]_D²² 138.0° (c = 0.15,).

643 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.836 (1H, dd, J = 5.4, 1.4.6 Hz), 2.885 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.112 (1H, dd, J = 7.4, 14.6 Hz), 3.156 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.381 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.610 (3H, s), 3.623 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.797 (3H, s), 3.843 (3H, s), 3.891 (3H, s), 4.443 (1H, dd, J = 5.4, 7.4 Hz), 4.471 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.180 (1H, s), 6.524 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.627 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.967 (3H, m), 7.785 (1H, s), 8.246 (1H, s).

元素分析値 ($\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Cl}$) 計算値: C, 61.35; H, 6.03; N, 4.09. 実測値: C, 61.19; H, 6.34; N, 3.90.

【0097】実施例67

3-[5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2-2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3,4-ジメトキシフェニル]プロピオン酸

【化78】

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 36002400 (br, COOH, NH), 1732, 1682 (C=O).

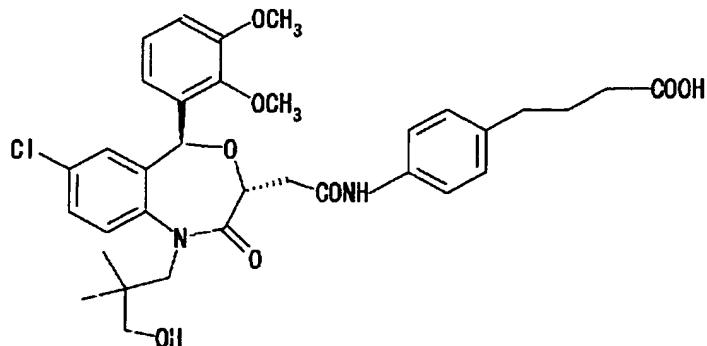
¹H-NMR (CDCl_3) δ : 0.947 (3H, s), 1.015 (3H, s), 2.026 (3H, s), 2.645 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.831 (1H, dd, J = 5.6, 14.6 Hz), 2.883 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.085 (1H, dd, J = 7.0, 14.6 Hz), 3.534 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.610 (3H, s), 3.7318 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.783.89 (10H, m), 4.432 (1H, dd, J = 5.6, 7.0 Hz), 4.571 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.280 (1H, s), 6.522 (1H, s), 6.290 (1H, s), 6.647 (1H, s), 6.947.33 (5H, m), 7.821 (1H, s), 8.273 (1H, s).

元素分析値 ($\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{Cl}$) 計算値: C, 61.11; H, 5.96; N, 3.85. 実測値: C, 60.79; H, 6.18; N, 3.52.

【0098】実施例68

4-[4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2-2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニル]ブタン酸

【化79】



(1) 4-ニトロフェニル酢酸 (10 g, 55.2 mmol) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に室温でカルボニルジイミダゾール (8.7 g, 30.4 mmol) を添加した。室温で6時間攪拌した後、マロン酸モノエチルエステルのマグネシウム塩 (4.4 g, 15.2 mmol) を添加した。この混合物を 1.5 時間 60°C で攪拌した後、反応液を酢酸エチル (100ml) で希釈し、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン酢酸エチル (3:1)] にて精製することにより 4-(4-ニトロフェニル)-3-オキソブタン酸エチル (10.3 g, 41.0 mmol, 74%) を淡黄色粉末として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1738, 1722 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.280 (1/7 \times 3H, t, J = 7.0 Hz), 1.289 (6/7 \times 3H, t, J = 7.0 Hz), 3.529 (6/7 \times 2H, s), 3.603 (1/7 \times 2H, s), 4.000 (6/7 \times 2H, s), 4.194 (1/7 \times 2H, q, J = 7.0 Hz), 4.216 (6/7 \times 2H, q, J = 7.0 Hz), 4.973 (1/7 \times 1H, s), 7.36 7.46 (2H, m), 8.178, 24 (2H, m).

元素分析値 ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5$) 計算値: C, 57.37; H, 5.22; N, 5.58. 実測値: C, 57.42; H, 5.13; N, 5.72.

(2) 実施例68-(1)で得られた4-(4-ニトロフェニル)-3-オキソブタン酸エチル (10.3 g, 41.0 mmol) のエタノール (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.9 g, 49.2 mmol) を-78°Cで添加した。-78°C で30分間攪拌した後、1N 塩酸 (30 ml) を添加した。この混合物を酢酸エチル (300ml) で希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン酢酸エチル (2:1)] にて精製することにより 4-(4-ニトロフェニル)-3-ヒドロキシブタン酸エチル (5.6 g, 22.0 mmol, 54%) を淡黄色プリズム晶として得た。

融点 71-72°C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (br, OH), 1728 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.273 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.442 (1H, dd, J = 8.0, 16.4 Hz), 2.552 (1H, dd, J = 4.

0, 16.4 Hz), 2.870 (1H, dd, J = 5.6, 13.6 Hz), 2.952 (1H, dd, J = 7.0, 13.6 Hz), 3.151 (1H, d, J = 4.0Hz), 4.177 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.274, 35 (1H, m), 7.415 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.173 (2H, d, J = 8.4 Hz).

元素分析値 ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5$) 計算値: C, 56.91; H, 5.97; N, 5.53. 実測値: C, 56.95; H, 6.26; N, 5.57.

(3) 実施例68-(2)で得られた4-(4-ニトロフェニル)-3-ヒドロキシブタン酸エチル (5.6 g, 22.0 mmol)、トリエチルアミン (2.7 g, 27.1 mmol)、塩化メタンスルホニル (2.8 g, 24.2 mmol) 及び酢酸エチル (60 ml) の混合物を30分間 0°C で攪拌した。1,8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン (7.4 g, 48.4 mmol) を添加し、この混合物を30分間 0°C で攪拌した。この混合物を酢酸エチル (100ml) で希釈し、1N 塩酸 (80 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン酢酸エチル (2:1)] にて精製することにより 4-(4-ニトロフェニル)-2-ブテン酸エチル (4.9 g, 20.8 mmol, 95%) を黄色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1732 (C=O), 1653 (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.297 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.307 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.199 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.484 (1H, dd, J = 5.6, 16.0 Hz), 6.590 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.509 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.182 (2H, d, J = 9.0 Hz).

(4) 実施例68-(3)で得られた4-(4-ニトロフェニル)-2-ブテン酸エチル (4.9 g, 20.8 mmol) のエタノール (60 ml) 溶液に10% バラジウム炭素 (0.2 g) 添加した。この懸濁液を室温・常圧で水素雰囲気下5時間攪拌した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (6 ml) を添加した。溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルにて洗浄することにより 4-(4-ニトロフェニル)-2-ブタン酸エチル塩酸塩 (0.8 g, 3.28 mmol, 16%) を黄色粉末として得た。

融点 129-137°C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3200, 2300 (br, NH⁺), 1720 (C=

0).

¹H-NMR (D₂O) δ: 1.059 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.787 (2H, quintet, J = 7.8 Hz), 2.212 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.551 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.905 (2H, q, J = 7.4 Hz), 7.168 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.241 (2H, d, J = 8.8 Hz).

元素分析値 (C₁₂H₁₈NO₂Cl) 計算値: C, 59.13; H, 7.44; N, 5.75. 実測値: C, 58.86; H, 7.30; N, 5.76.

(5) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1.0 g, 1.92 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (0.03ml) のテトラヒドロフラン溶液 (10ml) に塩化チオニル (0.7 g, 5.88 mmol) を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、実施例68-(4)で得られた4-(4-ニトロフェニル)-2-ブタン酸エチル塩酸塩 (0.61 g, 2.11 mmol)、トリエチルアミン (0.48 g, 4.80 mmol) 及びテトラヒドロフラン (10ml) の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル (50ml) で希釈した。これを1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン酢酸エチル (1:1)] で精製することにより 4-[4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニルブタン酸エチル (1.1 g, 1.55 mmol, 81%) を無色非結晶状粉末として得た。

[a]_D²² 122.3° (c = 0.17,).

IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3400-3200 (br, NH), 1732, 1682 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.956 (3H, s), 1.022 (3H, s), 1.255 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.920 (2H, quintet, J = 7.0 Hz), 2.026 (3H, s), 2.302 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.614 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.809 (1H, dd, J = 6.0, 14.4 Hz), 2.993 (1H, dd, J = 7.6, 14.4 Hz), 3.532 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.617 (3H, s), 3.728 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.871 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.894 (3H, s), 4.126 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.409 (1H, dd, J = 6.0, 7.6 Hz), 4.557 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.295

(1H, s), 6.639 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.967.43 (9H, m), 7.810 (1H, s).

元素分析値 (C₃₈H₄₅N₂O₈Cl) 計算値: C, 64.35; H, 6.40; N, 3.95. 実測値: C, 64.12; H, 6.57; N, 3.96.

(6) 実施例68-(5)で得られた4-[4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニルブタン酸エチル (1.0 g, 1.41 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (4ml) 及びエタノール (8ml) の混合物を60°C で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノールヘキサン (1:3) から再結晶して精製することにより 4-[4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニルブタン酸 (0.83 g, 1.30 mmol, 92%) を無色プリズム晶として得た。

融点 194195° C.

[a]_D²² 140.9° (c = 0.15,).

IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3600-2400 (br, COOH, NH, OH), 1707, 1653 (C=O).

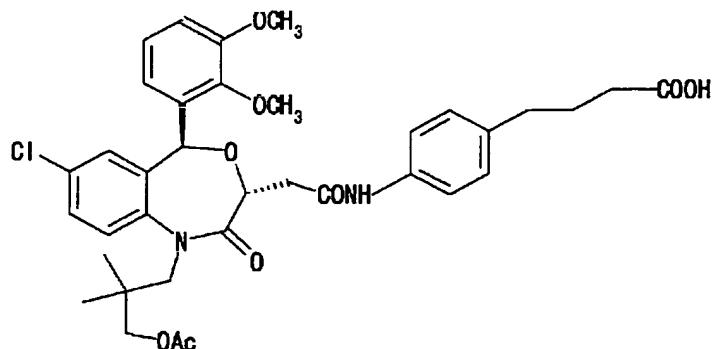
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.648 (3H, s), 1.048 (3H, s), 1.930 (2H, quintet, J = 7.4 Hz), 2.352 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.636 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.823 (1H, dd, J = 5.6, 14.0 Hz), 3.010 (1H, dd, J = 7.4, 14.0 Hz), 3.173 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.380 (1H, d, J = 14.6 Hz), 3.610 (3H, s), 3.623 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.892 (3H, s), 4.438 (1H, dd, J = 5.6, 7.4 Hz), 4.469 (1H, d, J = 14.6 Hz), 6.189 (1H, s), 6.617 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.967.43 (9H, m), 7.787.84 (1H, br).

元素分析値 (C₃₄H₃₉N₂O₈Cl) 計算値: C, 63.89; H, 6.15; N, 4.38. 実測値: C, 63.68; H, 6.07; N, 4.28.

【0099】 実施例69

4-[4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニルブタン酸

【化80】



実施例68-(6)で得られた4-[4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニル]ブタン酸(0.2 g、0.313 mmol)、ビリジン(0.17 g、2.11 mmol)及び酢酸エチル(5ml)の混合物に塩化アセチル(86 mg、1.10 mmol)を添加した。室温で1時間攪拌した後、水(4ml)をこの混合物に添加し、さらに室温で1時間攪拌した。有機層を分離し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより4-[4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニル]ブタン酸(0.18 g、0.264 mmol、84%)を無色非結晶状固体として得た。

[a]_D²² 128.5° (c = 0.28,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600, 2400 (br, COOH, NH), 1732,

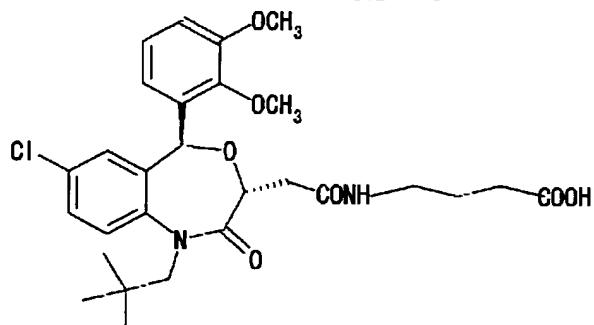
1682 (C=O).

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 0.952 (3H, s), 1.015 (3H, s), 1.929 (2H, quintet, J = 7.4 Hz), 2.020 (3H, s), 2.352 (4H, t, J = 7.4 Hz), 2.630 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.814 (1H, dd, J = 5.4, 14.0 Hz), 3.002 (1H, dd, J = 7.4, 14.0 Hz), 3.527 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.614 (3H, s), 3.726 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.867 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.889 (3H, s), 4.416 (1H, dd, J = 5.4, 7.4 Hz), 4.551 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.290 (1H, s), 6.637 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.967, 43 (9H, m), 7.933 (1H, s).

元素分析値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$) 計算値: C, 63.48; H, 6.07; N, 4.11. 実測値: C, 63.39; H, 6.32; N, 4.06.

【0100】実施例7 0

4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノブタン酸【化81】



(1) (3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(0.5 g、1.08 mmol)と4-アミノブタン酸メチル塩酸塩(0.17 g、1.14 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(5ml)にシアノリん酸ジエチル(0.19 g、1.19 mmol)、次いでトリエチルアミン(0.27 g、2.70 mmol)を室温で添加した。この混合物を室温で30分間攪拌した後、酢酸エチル(100ml)で希釈した。これを水、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫

酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルへキサン(1:5)から再結晶させて精製することにより4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノブタン酸メチル(0.63 g、1.12 mmol、100%)を無色ブリズム晶として得た。

融点 7475° C.

[a]_D²² 195.3° (c = 0.21,).

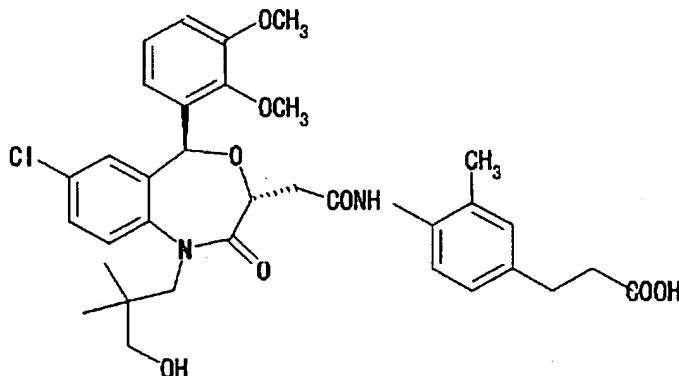
IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3400, 3300 (br, NH), 1736, 1674

(C=O).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.941 (9H, s), 1.751.90 (2H, m), 2.344 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.624 (1H, dd, J = 5.8, 14.4 Hz), 2.821 (1H, dd, J = 7.4, 14.4 Hz), 3.21 3.29 (2H, m), 3.355 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.617 (3H, s), 3.665 (3H, s), 3.890 (3H, s), 4.379 (1H, d d, J = 5.8, 7.4 Hz), 4.485 (1H, d, J = 14.0 Hz), 5.956.18 (1H, br), 6.267 (1H, s), 6.608 (1H, s), 6.9 67.32 (5H, m).

元素分析値 (C₂₉H₃₇N₂O₇Cl) 計算値: C, 61.48; H, 6.45; N, 5.12. 実測値: C, 61.34; H, 6.68; N, 4.97.

(2) 実施例70-(1)で得られた4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノブタン酸メチル (0.75g, 1.27mmol) 1)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2ml) 及びエタノール (5ml) の混合物を30分間60°Cで攪拌した。この混合物を水 (50ml) で希釈し、酸性化した後、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。全有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン (1:2) から再結晶して精製することにより3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノブタ



(1) 3-メチル-4-ニトロ安息香酸 (15 g, 82.8 mmol) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に室温でカルボニルジイミダゾール (14.8 g, 91.1 mmol) を添加した。室温で6時間攪拌した後、マロン酸モノエチルエステルのマグネシウム塩 (13.1 g, 45.6 mmol) を添加した。この混合物を1時間60°Cで攪拌した後、反応液を酢酸エチル (100ml) で希釈し、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン酢酸エチル (10: 1)] にて精製することにより 3-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (16.2 g, 64.5 mmol, 78%) を無色粉末として得た。

融点 4850°C.

ン酸 (0.38 g, 0.695 mmol, 91%) を無色ブリズム晶として得た。

融点 128130°C.

[a]_D²² 215.4° (c = 0.16,).

IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 34002400 (br, COOH, NH), 1720, 1668 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.938 (9H, s), 1.761.90 (2H, m), 2.364 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.651 (1H, dd, J = 5.6, 14.0 Hz), 2.853 (1H, dd, J = 7.8, 14.0 Hz), 3.298 (2H, q, J = 6.8 Hz), 3.361 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.615 (3H, s), 3.888 (3H, s), 4.389 (1H, dd, J = 5.6, 7.8 Hz), 4.476 (1H, d, J = 14.0 Hz), 6.262 (1H, s), 6.286.38 (1H, br), 6.608 (1H, s), 6.957.33 (5H, m).

元素分析値 (C₂₈H₃₅N₂O₇Cl · 0.5H₂O) 計算値: C, 60.48; H, 6.53; N, 5.04. 実測値: C, 60.79; H, 6.35; N, 4.67.

【0101】実施例71

3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-3-メチルフェニル]プロピオン酸

【化82】

IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 1741, 1693 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.267 (2/5 × 3H, t, J = 7.2 Hz), 1.350 (3/5 × 3H, t, J = 7.2 Hz), 2.645 (3H, s), 4.009 (2/5 × 2H, s), 4.227 (2/5 × 2H, q, J = 7.2 Hz), 4.330 (3/5 × 2H, q, J = 7.2 Hz), 5.729 (3/5 × 1H, s), 7.688.04 (3H, m).

元素分析値 (C₁₂H₁₃NO₅) 計算値: C, 57.37; H, 5.22; N, 5.58. 実測値: C, 57.43; H, 5.19; N, 5.56.

(2) 実施例71-(1)で得られた3-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (16.2 g, 64.5 mmol) のエタノール (160 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2.9 g, 77.4 mmol) を-78°Cで添加した。-78°Cで30分間攪拌した後、6N 塩酸 (15 ml) を添加した。この混合物を酢酸エチル (200ml) で希釈し、水、

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒：ヘキサン酢酸エチル（3:1）〕にて精製することにより 3-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチル（7.9 g、31.2 mmol、48%）を無色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-3300 (br, OH), 1732 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.282 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.619 (3H, s), 2.702.73 (2H, m), 3.602 (1H, d, J = 3.4 Hz), 4.206 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.135.21 (1H, m), 7.327.37 (2H, m), 7.984 (1H, d, J = 8.2 Hz).

元素分析値 ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_5$) 計算値: C, 56.91; H, 5.97; N, 5.53. 実測値: C, 56.79; H, 6.10; N, 5.50.

(3) 実施例71-(2)で得られた3-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル（7.7 g、30.4 mmol）、トリエチルアミン（3.7 g、36.5 mmol）、塩化メタンスルホニル（3.8 g、33.5 mmol）及び酢酸エチル（80 ml）の混合物を30分間 0°Cで攪拌した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（5.1g、33.5 mmol）を添加し、この混合物を30分間 0°Cで攪拌した。この混合物を酢酸エチル（100ml）で希釈し、6N 塩酸（20 ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルへキサン（1:10）から再結晶にて精製することにより 3-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-2-プロペン酸エチル（6.0 g、25.5 mmol、84%）を淡黄色針状晶として得た。

融点 9092°C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1712 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.352 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.632 (3H, s), 4.289 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.520 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.467.50 (2H, m), 7.651 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.988.03 (1H, m).

元素分析値 ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_4$) 計算値: C, 61.27; H, 5.57; N, 5.95. 実測値: C, 61.15; H, 5.67; N, 5.94.

(4) 実施例71-(3)で得られた3-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-2-プロペン酸エチル（5.8 g、24.7 mmol）のエタノール（100 ml）溶液に10% パラジウム炭素（0.5 g）添加した。この懸濁液を室温・常圧で水素雰囲気下6時間接触還元に付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル（50 ml）で希釈し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液（8 ml）を添加した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルへキサン（1:1）にて洗浄することにより 3-(4-アミノ-3-メチルフェニル)プロピオン酸エチル塩酸塩（5.9 g、24.2 mmol、98%）を無色粉末として得た。

融点 158163°C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3200-2300 (br, NH_3^+), 1722 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 0.759 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.942

(3H, s), 2.308 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.550 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.692 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.786.91 (3H, m).

元素分析値 ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$) 計算値: C, 59.13; H, 7.44; N, 5.75. 実測値: C, 58.94; H, 7.17; N, 5.58.

(5) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸（2.0 g、3.85 mmol）とN,N-ジメチルホルムアミド（0.05ml）のテトラヒドロフラン溶液（20ml）に塩化チオニル（1.4 g、11.8 mmol）を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン（10ml）に溶解し、実施例71-(4)で得られた3-(5-アミノ-2-メチルフェニル)プロピオン酸エチル（0.93 g、4.51 mmol）、ジメチルアミノビリジン（0.60g、4.95 mmol）及びテトラヒドロフラン（20ml）の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル（100ml）で希釈した。これを1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒：ヘキサン酢酸エチル（1:1）〕にて精製することにより 3-[4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-メチルフェニル]プロピオン酸エチル（2.08 g、2.93 mmol、76%）を無色非晶状固体として得た。

[α]_D²² 145.3° (c = 0.26,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3321 (NH), 1732, 1682 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.956 (3H, s), 1.022 (3H, s), 1.240 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.028 (3H, s), 2.198 (3H, s), 2.572 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.809 (1H, d, J = 5.2, 14.2 Hz), 2.879 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.046 (1H, dd, J = 7.6, 14.2 Hz), 3.533 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.614 (3H, s), 3.722 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.873 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.892 (3H, s), 4.124 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.400 (1H, dd, J = 5.2, 7.6 Hz), 4.556 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.290 (1H, s), 6.644 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.967.37 (7H, m), 7.667.75 (2H, m).

元素分析値 ($\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$) 計算値: C, 64.35; H, 6.40; N, 3.95. 実測値: C, 64.08; H, 6.41; N, 3.71.

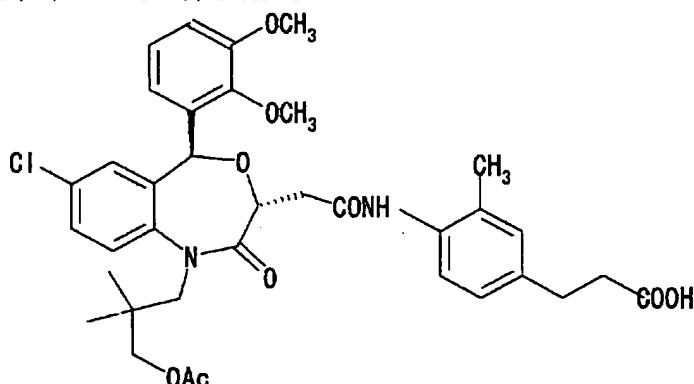
(6) 実施例71-(5)で得られた3-[4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-メチルフェニル]プロピオン酸エチル（1.9 g、2.68 mmol）、1N 水酸化ナトリウム水溶液（6ml）及びエタノール（20ml）の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水

(50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノールから再結晶して精製することにより 3-[4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-メチルフェニル]プロピオニ酸 (1.35 g, 2.11 mmol, 1, 79%) を無色粉末として得た。

[a]_D²² 169.5° (c = 0.17,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 36002400 (br, COOH, NH, OH), 1741, 1680 (C=O).

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 0.670 (3H, s), 1.044 (3H, s), 2.205 (3H, s), 2.568 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.812.92



実施例71-(6)で得られた3-[4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-メチルフェニル]プロピオニ酸 (0.2 g, 0.313 mmol)、ピリジン (0.11 g, 1.41 mmol) 及び酢酸エチル (3ml) の混合物に塩化アセチル (86 mg, 1.10 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、水 (3ml) をこの混合物に添加し、さらに室温で1時間攪拌した。有機層を分離し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより 3-[4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-メチルフェニル]プロピオニ酸 (0.16 g, 0.242 mmol, 77%) を無色非結晶状固体として得た。

[a]_D²² 145.5° (c = 0.22,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 34002400 (br, COOH, NH), 1732,

(3H, m), 3.013.18 (2H, m), 3.408 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.605 (3H, s), 3.611 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.900 (3H, s), 4.434.50 (2H, m), 6.193 (1H, s), 6.618 (1H, s), 6.997.35 (7H, m), 7.587 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.995 (1H, s).

元素分析値 ($\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl}$) 計算値: C, 63.89; H, 6.15; N, 4.38. 実測値: C, 63.93; H, 6.22; N, 4.20.

【0102】実施例72

3-[4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-メチルフェニル]プロピオニ酸

【化83】

1682 (C=O).

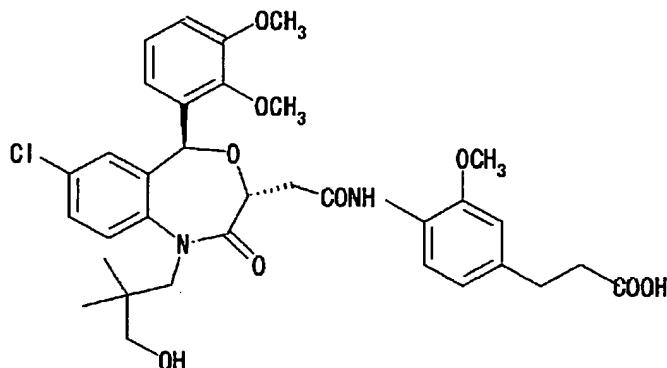
¹H-NMR (CDCl_3) δ : 0.954 (3H, s), 1.018 (3H, s), 2.026 (3H, s), 2.191 (3H, s), 2.628 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.816 (1H, dd, J = 5.4, 14.0 Hz), 2.883 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.080 (1H, dd, J = 7.6, 13.8 Hz), 3.531 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.614 (3H, s), 3.721 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.871 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.892 (3H, s), 4.408 (1H, dd, J = 5.4, 7.6 Hz), 4.550 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.286 (1H, s), 6.645 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.977.36 (7H, m), 7.697.75 (2H, br).

元素分析値 ($\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$) 計算値: C, 63.48; H, 6.07; N, 4.11. 実測値: C, 63.27; H, 6.42; N, 3.81.

【0103】実施例73

3-[4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-メトキシフェニル]プロピオニ酸

【化84】



(1) 3-メトキシ-4-ニトロ安息香酸 (5 g、25.4 mmol) のテトラヒドロフラン(50 ml) 溶液に室温でカルボニルジイミダゾール (4.5 g、27.9 mmol) を添加した。室温で6時間攪拌した後、マロン酸モノエチルエステルのマグネシウム塩(4.7 g、27.9 mmol) を添加した。この混合物を 1 時間 60° C で攪拌した後、反応液を酢酸エチル (100ml) で希釈し、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒: ヘキサン酢酸エチル (3:1)〕にて精製することにより 3-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (5.7 g、21.3 mmol、84%) を無色針状晶として得た。

融点 9495° C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1741, 1693 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.269 (1/2 × 3H, t, J = 7.4 Hz), 1.355 (1/2 × 3H, t, J = 7.4 Hz), 4.007 (1/2 × 2H, s), 4.022 (3H, s), 4.227 (1/2 × 2H, q, J = 7.4 Hz), 4.300 (1/2 × 2H, q, J = 7.4 Hz), 5.727 (1/2 × 1H, s), 7.357-7.90 (3H, m).

元素分析值 (C₁₂H₁₃NO₆) 計算値: C, 53.93; H, 4.90; N, 5.24. 實測値: C, 53.81; H, 4.87; N, 5.

(2) 実施例73-(1)で得られた3-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(5.7 g, 21.3 mmol)のエタノール(60 ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(0.97 g, 25.6 mmol)を-30°Cで添加した。0°Cで30分間攪拌した後、6N塩酸(15 ml)を添加した。この混合物を酢酸エチル(100 ml)で希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒:ヘキサン酢酸エチル(1:1)〕にて精製することにより3-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル(4.3 g, 16.0 mmol, 75%)を無色粉末として得た。

融点 5456° C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600, 3200 (br, OH), 1732 (C=O).
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.288 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.61
 2.80 (2H, m), 3.663 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.986 (3

H, s), 4.212 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.145.22 (1H, m), 6.972 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.205 (1H, s), 7.855 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

元素分析值 (C₁₂H₁₅NO₆) 計算値: C, 53.53; H, 5.62; N, 5.26. 實測値: C, 53.54; H, 5.69; N, 5.12

(3) 実施例73-(2)で得られた3-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (4.1 g, 15.2 mmol)、トリエチルアミン (1.8 g, 18.3 mmol)、塩化メタンスルホニル (1.9 g, 16.8 mmol) 及び酢酸エチル (50 ml) の混合物を30分間 0° Cで攪拌した。1.8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (2.6 g, 16.8 mmol) を添加し、この混合物を 30分間 0° Cで攪拌した。この混合物を酢酸エチル (100ml) で希釈し、6 N 塩酸 (20 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン (1:2) から再結晶にて精製することにより 3-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-2-プロペノン酸エチル (3.0 g, 11.9 mmol, 79%) を淡黄色針状晶として得た。

融点 $119\text{--}120^\circ\text{ C}$

IR ν (KBr) cm^{-1} : 1716 (C=O) 1606 (C=C)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.355 (3H, t, J = 7.4 Hz), 4.004 (3H, s), 4.296 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.518 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.187-7.21 (2H, m), 7.651 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.879 (1H, d, J = 8.8 Hz)

元素分析值 (C₁₂H₁₃NO₅) 計算值: C, 57.37; H, 5.22; N, 5.58 實測值: C, 57.26; H, 5.14; N, 5.34

(4) 実施例73-(3)で得られた3-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-2-プロペン酸エチル (2.9 g, 11.5 mmol) のエタノール (60 mL) 溶液に10% パラジウム炭素 (0.3 g) 添加した。この懸濁液を室温・常圧で水素雰囲気下5時間接触還元に付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (4 mL) を添加した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルヘキサン (1:1) にて洗浄することにより 3-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)プロピオン酸エチル塩酸塩 ((2.4 g, 9.24 mmol, 80%) を無色粉末として得た。

融点 157163° C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 32002400 (br, NH_3^+), 1728 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.078 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.652 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.899 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.839 (3H, s), 4.010 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.846 (1H, q, J = 8.0 Hz), 6.996 (1H, s), 7.209 (1H, q, J = 8.0 Hz).

元素分析値 ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$) 計算値: C, 55.49; H, 6.99; N, 5.39. 実測値: C, 55.55; H, 7.09; N, 5.22.

(5) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (2.0 g, 3.85 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (0.05ml) のテトラヒドロフラン溶液 (20ml) に塩化チオニル (1.4 g, 11.8 mmol) を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (10ml) に溶解し、実施例73-(4)で得られた3-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)プロピオン酸エチル (1.2 g, 4.51 mmol)、ジメチルアミノビリジン (0.60 g, 4.95 mmol) 及びテトラヒドロフラン (20ml) の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル (100ml) で希釈した。これを1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン酢酸エチル (1:1)] で精製することにより 3-[4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-3-メトキシフェニル]プロピオン酸エチル (1.3 g, 1.79 mmol, 47%) を無色非結晶状固体として得た。

[a]_D²² 145.3° (c = 0.26,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3337 (NH), 1732, 1682 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.949 (3H, s), 1.016 (3H, s), 1.244 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.026 (3H, s), 2.594 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.844 (1H, d, J = 6.4, 14.6 Hz), 2.907 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.015 (1H, dd, J = 6.4, 14.6 Hz), 3.534 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.607 (3H, s), 3.717 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.788 (3H, s), 3.865 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.889 (3H, s), 4.127 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.444 (1H, t, J = 6.4 Hz), 4.568

(1H, d, J = 14.4 Hz), 6.286 (1H, s), 6.627 (1H, s), 6.936.78 (2H, m), 6.947.33 (5H, m), 8.124 (1H, s), 8.204 (1H, d, J = 8.0 Hz).

元素分析値 ($\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$) 計算値: C, 62.93; H, 6.25; N, 3.86. 実測値: C, 62.57; H, 6.46; N, 3.58.

(6) 実施例73-(5)で得られた3-[4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-3-メトキシフェニル]プロピオン酸エチル (1.2 g, 1.65 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (4ml) 及びエタノール (10ml) の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノールから再結晶して精製することにより 3-[4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-3-メトキシフェニル]プロピオン酸 (0.85 g, 1.30 mmol, 79%) を無色プリズム晶として得た。

[a]_D²² 196.7° (c = 0.14,).

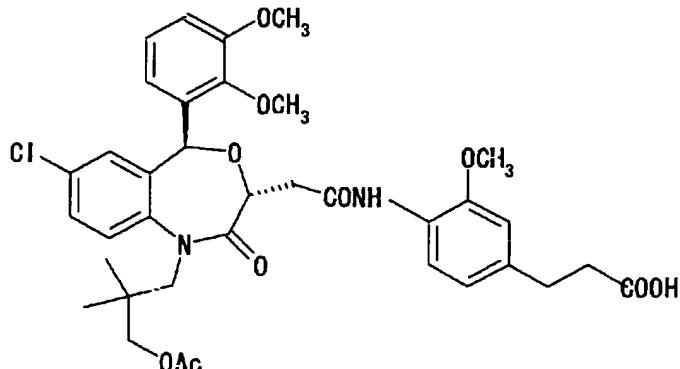
IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 36002400 (br, COOH, NH, OH), 1712, 1691, 1651 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.667 (3H, s), 1.038 (3H, s), 2.586 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.852 (1H, dd, J = 6.0, 14.6 Hz), 2.907 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.046 (1H, dd, J = 6.6, 14.6 Hz), 3.148 (1H, brd, J = 11.4 Hz), 3.407 (1H, d, J = 14.6 Hz), 3.603 (3H, s), 3.606 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.808 (3H, s), 3.892 (3H, s), 4.442 (1H, dd, J = 6.0, 6.6 Hz), 4.473 (1H, d, J = 14.6 Hz), 6.187 (1H, s), 6.604 (1H, s), 6.757.36 (7H, m), 8.138.18 (2H, m).

元素分析値 ($\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C, 61.49; H, 6.07; N, 4.22. 実測値: C, 61.70; H, 6.25; N, 3.96.

【0104】実施例74

3-[4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-3-メトキシフェニル]プロピオン酸

【化85】



実施例73-(6)で得られた3-[4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-メトキシフェニル]プロピオン酸 (0.15 g, 0.229 mmol)、ピリジン (81 mg, 1.03 mmol) 及び酢酸エチル (3ml) の混合物に塩化アセチル (63 mg, 0.801 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、水 (4ml) をこの混合物に添加し、さらに室温で1時間攪拌した。有機層を分離し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより 3-[4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-メトキシフェニル]プロピオン酸 (0.11 g, 0.158 mmol, 69%) を無色非結晶状固体として得た。

$$[\alpha]_D^{22} = 176.2^\circ \quad (c = 0.19, \dots).$$

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600, 2400 (br, COOH, NH), 1732, 1682 (C=O).

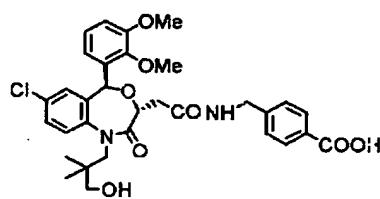
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.949 (3H, s), 1.015 (3H, s), 2.022 (3H, s), 2.652 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.847 (1H, dd, J = 6.6, 15.0 Hz), 2.914 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.017 (1H, dd, J = 6.6, 15.0 Hz), 3.533 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.604 (3H, s), 3.717 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.778 (3H, s), 3.867 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.885 (3H, s), 4.441 (1H, dd, J = 6.0, 6.6 Hz), 4.566 (1H, d, J = 14.0 Hz), 6.287 (1H, s), 6.634 (1H, d, J = 1.4 Hz), 6.707.33 (7H, m), 8.152 (1H, s), 8.211 (1H, d, J = 8.2 Hz).

元素分析值 (C₃₆H₄₁N₂O₁₀Cl) 計算值: C, 62.02; H, 5.93; N, 4.02. 實測值: C, 62.06; H, 5.94; N, 3.69

【0105】審議例75

4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノメチル安息香酸

〔化86〕



(1) (3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸【特開平09-136880号、実施例11-(4)】(1g、2.09mmol)と4-(アミノメチル)安息香酸メチル塩酸塩(0.46g、2.30mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(10ml)にシアノりん酸ジエチル(0.38g、2.30mmol)次いでトリエチルアミン(0.53g、5.23mmol)を添加した。この混合物を室温で30分攪拌した。酢酸エチル(100ml)で希釈し、水、5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマト【展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(1:6)】にて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1)から再結晶することにより4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル安息香酸メチル(0.84g、1.34mmol、64%)を無色粉末として得た。

融点 110–112°C. $[\alpha]_{D}^{22} -194.7^{\circ}$ (c=0.23, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1720, 1651 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.637 (3H, s), 1.046 (3H, s), 2.724 (1H, d, $J=6.2$, 14.4Hz), 2.907 (1H, dd, $J=6.8$, 14.4Hz), 3.08–3.19 (1H, m), 3.372 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 3.56–3.64 (1H, m), 3.594 (3H, s), 3.890 (3H, s), 3.918 (3H, s), 4.40–4.52 (4H, m), 6.149 (1H, s), 6.284 (1H, br), 6.608 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 6.96–7.35 (7H, m), 7.984 (2H, d, $J=7.8$ Hz). 元素分析值 ($\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl}$ 0.8 H_2O) 計算値: C, 61.98; H, 6.08; N, 4.38. 実測値: C, 62.07; H, 6.24; N, 4.14.

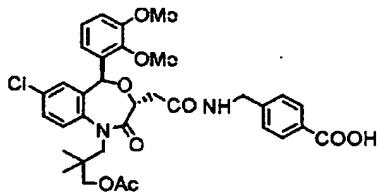
チルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル安息香酸メチル (0.74g, 1.18mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.5ml) 及びエタノール (10ml) の混合物を60°C で30分攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (100ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルから再結晶して精製することにより、4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル安息香酸 (0.44g, 0.720mmol, 61%) を無色粉末として得た。

融点143-144°C. $[\alpha]_D^{22} -213.8^\circ$ (c=0.27, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH), 1709, 1653 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.645 (3H, s), 1.05 (1H, s), 2.747 (1H, dd, J=5.6, 14.4Hz), 2.927 (1H, dd, J=6.6, 14.4Hz), 3.164 (1H, d, J=11.8Hz), 3.386 (1H, d, J=14.4Hz), 3.597 (3H, s), 3.599 (1H, d, J=11.8Hz), 3.891 (3H, s), 4.42-4.53 (4H, m), 6.15 (1H, s), 6.400 (1H, br), 6.611 (1H, d, J=2.0Hz), 6.96-7.36 (7H, m), 8.018 (2H, d, J=8.2Hz). 元素分析値 ($\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl}$ 0.2H₂O) 計算値: C, 62.18; H, 5.74; N, 4.27. 実測値: C, 62.06; H, 5.88; N, 4.09.

【0106】実施例76

4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル安息香酸

【化87】



実施例75-(2)で得られた4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビンイル]-3-アセチル]アミノメチル安息香酸 (0.2g, 0.328mmol)、ビリジン (0.12g, 1.48mmol) 及び酢酸エチル (2ml) の混合物に塩化アセチル (90mg, 1.15mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、水 (2ml) をこの混合物に添加し、さらに室温で2時間攪拌した。有機層を分離し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより、4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル安息香酸

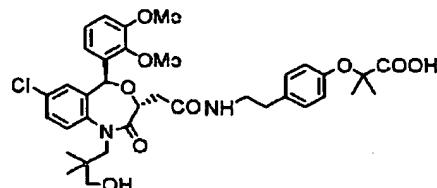
(0.15g, 0.230mmol, 70%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -204.2^\circ$ (c=0.43, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH), 1716, 1674 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.945 (3H, s), 1.009 (3H, s), 2.035 (3H, s), 2.748 (1H, dd, J=5.4, 14.2Hz), 2.945 (1H, dd, J=7.6, 14.2Hz), 3.539 (1H, d, J=13.8Hz), 3.601 (3H, s), 3.717 (1H, d, J=11.0Hz), 3.873 (1H, d, J=11.0Hz), 3.892 (3H, s), 4.41-4.58 (4H, m), 6.253 (1H, s), 6.539 (1H, br), 6.644 (1H, d, J=2.0Hz), 6.96-7.36 (7H, m), 7.967 (2H, d, J=8.6Hz). 元素分析値 ($\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$ 0.2H₂O) 計算値: C, 62.18; H, 5.74; N, 4.27. 実測値: C, 62.06; H, 5.88; N, 4.09.

【0107】実施例77

α -[4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニルオキシ]イソブタノン酸

【化88】



(1) (3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1g, 2.09mmol) と α -[4-(2-アミノエチル)フェニルオキシ]イソブタノン酸エチル (0.58g, 2.30mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10ml) に シアノリン酸ジエチル (0.41g, 2.51mmol) 次いでトリエチルアミン (0.32g, 3.14mmol) を添加した。この混合物を室温で30分攪拌した。酢酸エチル (100ml) で希釈し、水、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:1) から再結晶して精製することにより α -[4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニルオキシ]イソブタノン酸エチル (1.19g, 1.67mmol, 80%) を無色粉末として得た。

融点 147-148°C. $[\alpha]_D^{22} -154.9^\circ$ (c=0.16, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (br, NH, OH), 1732, 1653 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.636 (3H, s), 1.044 (3H, s), 1.255 (3H, t, J=7.0Hz), 1.577 (6H, s), 2.588 (1H, dd, J=6.2, 14.6Hz), 2.731 (2H, t, J=7.0Hz), 2.810 (1H, dd, J=8.0, 14.6Hz), 3.08-3.50 (5H,

m), 3.605 (3H, s), 3.890 (3H, s), 4.239 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.37-4.47 (2H, m), 5.80 (1H, br), 6.143 (1H, s), 6.603 (1H, s), 6.76-7.35 (9H, m). 元素分析値 ($C_{38}H_{47}N_2O_9Cl\ 0.2H_2O$) 計算値: C, 63.85; H, 6.68; N, 3.92. 実測値: C, 63.75; H, 6.45; N, 3.72.

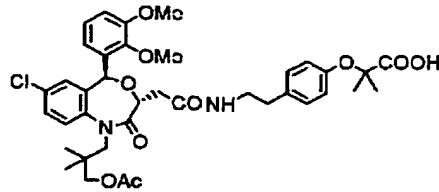
(2) α -[4-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニルオキシ]イソブタン酸エチル (1.0g, 1.41mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3ml) 及びエタノール (25ml) の混合物を60°Cで1時間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (100ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:1) から再結晶して精製することにより α -[4-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニルオキシ]イソブタン酸 (0.65g, 0.951mmol, 67%) を無色粉末として得た。

mp 209-211°C (AcOEt - hexane). $[\alpha]_D^{22} -155.2^\circ$ ($c=0.19$, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, C=O, OH), 1732, 1653 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.626 (3H, s), 1.055 (3H, s), 1.588 (3H, s), 1.599 (3H, s), 2.562 (1H, dd, $J=4.8, 14.0\text{Hz}$), 2.68-2.85 (3H, m), 3.170 (1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 3.353 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 3.42-3.52 (2H, m), 3.566 (1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 3.579 (3H, s), 3.883 (3H, s), 4.30-4.37 (2H, m), 5.916 (1H, br), 6.073 (1H, s), 6.597 (1H, s), 6.85-7.34 (9H, m). Anal. Calcd for $C_{38}H_{45}N_2O_9Cl\ H_2O$: C, 61.41; H, 6.37; N, 3.77. 実測値: C, 61.57; H, 6.27; N, 3.72.

【0108】実施例78

α -[4-[2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニルオキシ]イソブタン酸

【化89】



実施例77-(2)で得られた α -[4-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フ

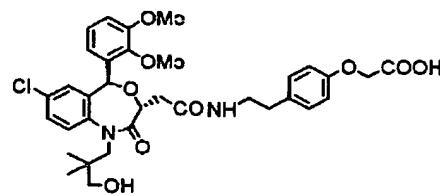
ェニルオキシ]イソブタン酸 (0.15g, 0.220mmol)、ビリジン (78mg, 0.99mmol) 及び酢酸エチル (5ml) の混合物に塩化アセチル (60mg, 0.77mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、水 (4ml) をこの混合物に添加し、さらに室温で2時間攪拌した。有機層を分離し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: 酢酸エチル-メタノール (10:1)] にて精製することにより α -[4-[2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニルオキシ]イソブタン酸 (0.11g, 0.152mmol, 69%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -142.3^\circ$ ($c=0.19$, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH), 1736, 1676 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.936 (3H, s), 0.995 (3H, s), 1.572 (6H, s), 2.026 (3H, s), 2.592 (1H, dd, $J=6.0, 14.0\text{Hz}$), 2.78-2.82 (3H, m), 3.40-3.55 (3H, m), 3.597 (3H, s), 3.734 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 3.862 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 3.889 (3H, s), 4.34-4.40 (1H, m), 4.496 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 6.00-6.10 (1H, br), 6.231 (1H, s), 6.632 (1H, s), 6.81-7.33 (9H, m). 元素分析値 ($C_{38}H_{45}N_2O_9Cl\ H_2O$) 計算値: C, 61.41; H, 6.37; N, 3.77. 実測値: C, 61.57; H, 6.27; N, 3.72.

【0109】実施例79

2-[4-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノエチル]フェニルオキシ]酢酸

【化90】



(1) (3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アミノエチル]フェニルオキシ]酢酸エチル塩酸塩 (0.57g, 2.20mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド溶液 (10ml) にシアノリん酸ジエチル (0.38g, 2.30mmol) 次いでトリエチルアミン (0.53g, 5.23mmol) を添加した。この混合物を室温で30分攪拌した。酢酸エチル (100ml) で希釈し、水、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエーテル-ヘキサン (1:1) で結晶化することにより 2-[4-[2-[(3R,5S)-7-クロ

ロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノエチル]フェニルオキシ]酢酸エチル (0.99g, 1.45mmol, 69%) を無色粉末として得た。

融点 142-145°C. $[\alpha]_D^{22} -150.9^\circ$ (c=0.20, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3500-3200 (br, NH, OH), 1755, 1653 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.632 (3H, s), 1.042 (3H, s), 1.302 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.590 (1H, dd, $J=5.8, 14.6\text{Hz}$), 2.72-2.86 (3H, m), 3.06-3.20 (1H, m), 3.33-3.57 (4H, m), 3.601 (3H, s), 3.890 (3H, s), 4.275 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.36-4.45 (2H, m), 4.601 (2H, s), 5.813 (1H, br), 6.138 (1H, s), 6.610 (1H, s), 6.82-7.35 (9H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_9\text{ClH}_2\text{O}$) 計算値: C, 61.66; H, 6.47; N, 4.00. 実測値: C, 61.88; H, 6.21; N, 4.06.

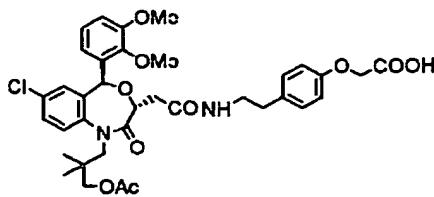
(2) 実施例79-(1)で得られた2-[4-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノエチル]フェニルオキシ]酢酸エチル (0.89g, 1.30mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3ml) 及びエタノール (10ml) の混合物を60°Cで30分攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (100ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマト [展開溶媒: 酢酸エチル-メタノール (2:1)] にて精製することにより2-[4-[2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノエチル]フェニルオキシ]酢酸 (0.12g, 0.165mmol, 36%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -160.3^\circ$ (c=0.22, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH), 1739, 1651 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.625 (3H, s), 1.039 (3H, s), 2.572 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.69-2.85 (3H, m), 3.169 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 3.353 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 3.42-3.61 (3H, m), 3.581 (3H, s), 3.885 (3H, s), 4.32-4.44 (2H, m), 4.623 (2H, s), 5.920 (1H, br), 6.087 (1H, s), 6.609 (1H, s), 6.74-7.38 (9H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl} 0.5\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C, 61.49; H, 6.07; N, 4.22. 実測値: C, 61.22; H, 6.35; N, 4.04.

【0110】実施例80

2-[4-[2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノエチル]フェニルオキシ]酢酸

【化91】



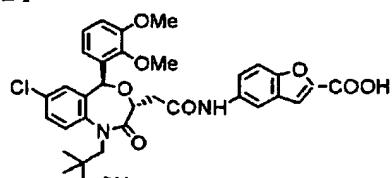
実施例79-(2)で得られた2-[4-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノエチル]フェニルオキシ]酢酸 (0.3g, 0.458mmol)、ビリジン (0.16g, 2.06mmol) 及び酢酸エチル (5ml) の混合物に塩化アセチル (0.13g, 1.60mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、水 (4ml) をこの混合物に添加し、さらに室温で2時間攪拌した。有機層を分離し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: 酢酸エチル-メタノール (2:1)] にて精製することにより2-[4-[2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノエチル]フェニルオキシ]酢酸 (0.12g, 0.165mmol, 36%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -153.8^\circ$ (c=0.18, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH), 1732, 1674 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.932 (3H, s), 0.989 (3H, s), 2.020 (3H, s), 2.593 (1H, dd, $J=6.0, 15.2\text{Hz}$), 2.68-2.84 (3H, m), 3.38-3.55 (3H, m), 3.594 (3H, s), 3.722 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.858 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.883 (3H, s), 4.33-4.40 (1H, m), 4.501 (1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 4.586 (2H, s), 6.103 (1H, br), 6.228 (1H, s), 6.623 (1H, s), 6.79-7.37 (9H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Cl} 0.5\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C, 61.23; H, 5.99; N, 3.97. 実測値: C, 61.22; H, 6.13; N, 3.94.

【0111】実施例81

5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ベンゾフラン-2-カルボン酸

【化92】



(1) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオ

キサゼビン-3-酢酸 (1.0 g, 1.92 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (0.03 ml) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に塩化チオニル (0.7 g, 5.88 mmol) を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、実施例49-(3) で得られた 5-アミノベンゾフラン-2-カルボン酸メチル塩酸塩 (0.48 g, 2.11 mmol)、トリエチルアミン (0.48 g, 4.80 mmol) 及びテトラヒドロフラン (10 ml) の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル (50 ml) で希釈した。これを1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン (1:1)] で精製することにより 5-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル (1.1 g, 1.59 mmol, 83%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -95.7^\circ$ (c = 0.15, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3331 (NH), 1734, 1678 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.961 (3H, s), 1.022 (3H, s), 2.011 (3H, s), 2.864 (1H, dd, J = 5.8, 14.4 Hz), 3.040 (1H, dd, J = 7.2, 14.4 Hz), 3.543 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.617 (3H, s), 3.738 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.877 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.894 (3H, s), 3.978 (3H, s), 4.440 (1H, dd, J = 5.8, 7.2 Hz), 4.567 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.313 (1H, s), 6.648 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.967.51 (8H, m), 8.063 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.078.14 (1H, br). 元素分析値 ($\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Cl}$) 計算値: C, 62.38; H, 5.38; N, 4.04. 実測値: C, 62.19; H, 5.59; N, 3.80.

(2) 実施例81-(1) で得られた 5-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル (1 g, 1.44 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) 及びエタノール (10 ml) の混合物を60°C で30分間攪拌した。これを水 (50 ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノール-ヘキサン (1:2) から再結晶して精製することにより 5-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ベンゾフラン-2-カルボン酸 (0.72 g, 1.13 mmol, 78%) を無色アリズム晶として得た。

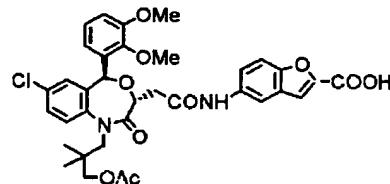
融点 171-172°C. $[\alpha]_D^{22} -108.5^\circ$ (c = 0.16, MeOH).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, NH, OH), 1714, 1658 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.670 (3H, s), 1.059 (3H, s), 2.906 (1H, dd, J = 5.6, 14.4 Hz), 3.094 (1H, dd, J = 7.8, 14.4 Hz), 3.228 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.418 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.610 (3H, s), 3.648 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.888 (3H, s), 4.47-4.53 (2H, m), 6.204 (1H, s), 6.627 (1H, s), 6.97-7.46 (8H, m), 7.984 (1H, s), 8.16-8.28 (1H, br). 元素分析値 ($\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl H}_2\text{O}$) 計算値: C, 60.45; H, 5.38; N, 4.28. 実測値: C, 60.43; H, 5.40; N, 4.10.

【0112】実施例82

5-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ベンゾフラン-2-カルボン酸

【化93】



実施例81-(2) で得られた 5-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ベンゾフラン-2-カルボン酸 (0.3 g, 0.471 mmol)、ビリジン (0.17 g, 2.12 mmol) 及び酢酸エチル (5 ml) の混合物に塩化アセチル (0.13 g, 1.65 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、水 (4 ml) をこの混合物に添加し、さらに室温で2時間攪拌した。有機層を分離し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮して 5-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ベンゾフラン-2-カルボン酸 (0.28 g, 0.412 mmol, 88%) を無色非結晶状固体として得た。

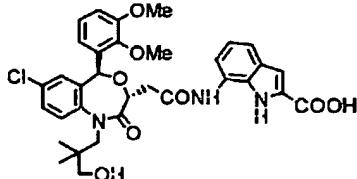
$[\alpha]_D^{22} 95.3^\circ$ (c = 0.21, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, NH), 1732, 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.976 (3H, s), 1.033 (3H, s), 1.941 (3H, s), 2.918 (1H, dd, J = 5.2, 15.4 Hz), 3.227 (1H, dd, J = 8.8, 15.4 Hz), 3.610 (3H, s), 3.614 (1H, d, J = 14.6 Hz), 3.806 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.83 (3H, s), 3.885 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.56-4.65 (2H, m), 6.346 (1H, s), 6.672 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.957-6.975 (8H, m), 7.921 (1H, s), 8.84-8.96 (1H, br). 元素分析値 ($\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Cl H}_2\text{O}$) 計算値: C, 61.09; H, 5.27; N, 4.07. 実測値: C, 61.00; H, 5.26;

N, 3.85.

【0113】実施例83

7-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]インドール-2-カルボン酸

【化94】



(1) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(1.0 g, 1.92 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(0.03 ml)のテトラヒドロフラン溶液(10 ml)に塩化チオニル(0.7 g, 5.88 mmol)を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(5 ml)に溶解し、7-アミノインドール-2-カルボン酸メチル塩酸塩(0.51 g, 2.11 mmol)、トリエチルアミン(0.48 g, 4.80 mmol)及びテトラヒドロフラン(10 ml)の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル(50 ml)で希釈した。これを1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト[展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン(1:1)]で精製することにより7-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]インドール-2-カルボン酸エチル(1.1 g, 1.56 mmol, 81%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} 115.3^\circ$ (c = 0.22, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3296 (NH), 1712, 1666 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.986 (3H, s), 1.046 (3H, s), 1.394 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.011 (3H, s), 2.931 (1H, dd, J = 5.2, 13.6 Hz), 3.119 (1H, dd, J = 8.2, 13.6 Hz), 3.534 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.621 (3H, s), 3.781 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.894 (3H, s), 3.929 (1H, d, J = 1.0 Hz), 4.387 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.473 (1H, dd, J = 5.2, 8.2 Hz), 4.718 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.328 (1H, s), 6.656 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.94-7.54 (10H, m), 8.24-8.28 (1H, br).

(2) 7-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]インドール-2-カルボン酸エチル

(1 g, 1.42 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(3 ml)及びエタノール(10 ml)の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水(50 ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(100 ml)で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマト[展開溶媒: 酢酸エチル-メタノール(10:1)]にて精製することにより7-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]インドール-2-カルボン酸(0.66 g, 1.04 mmol, 73%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -111.9^\circ$ (c = 0.38, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, NH, OH), 1651 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.828 (3H, s), 0.925 (3H, s), 3.056 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.206 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.447 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.559 (3H, s), 3.616 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.859 (3H, s), 4.45-4.52 (2H, m), 6.206 (1H, s), 6.520 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.967.54 (11H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_8\text{Cl}$ 1.5H₂O) 計算値: C, 59.77; H, 5.62; N, 6.34. 実測値: C, 59.37; H, 5.48; N, 6.43.

【0114】実施例84

7-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]インドール-2-カルボン酸

【化95】



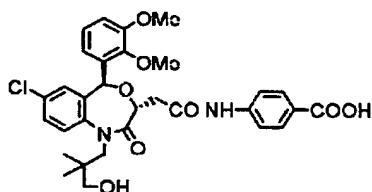
実施例83-(2)で得られた7-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]インドール-2-カルボン酸(0.3 g, 0.472 mmol)、ビリシン(0.17 g, 2.12 mmol)及び酢酸エチル(5 ml)の混合物に塩化アセチル(0.13 g, 1.65 mmol)を添加した。室温で1時間攪拌した後、水(4 ml)をこの混合物に添加し、さらに室温で2時間攪拌した。有機層を分離し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮して7-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]インドール-2-カルボン酸(0.25 g, 0.369 mmol, 78%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -104.4^\circ$ ($c = 0.28$, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3500-2400 (br, COOH, NH), 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.020 (3H, s), 1.038 (3H, s), 2.024 (3H, s), 3.046 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.608 (3H, s), 3.641 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 3.770 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 3.870 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 3.889 (3H, s), 4.528 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.641 (1H, t, $J = 14.2$ Hz), 6.321 (1H, s), 6.581 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.02-7.58 (11H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_9\text{Cl}$ 0.5H₂O) 計算値: C, 61.18; H, 5.43; N, 6.12. 実測値: C, 61.42; H, 5.83; N, 6.46.

【0115】実施例85

4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ安息香酸

【化96】



(1) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1g, 1.92mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (0.03ml) のテトラヒドロフラン溶液 (10ml) に塩化チオニル (0.67g, 5.61mmol) を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、4-アミノ安息香酸エチル (0.38g, 2.30mmol)、トリエチルアミン (0.48g, 4.80mmol) 及びテトラヒドロフラン (10ml) の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル (50ml) で希釈した。これを1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン (3:2)] で精製することにより4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ安息香酸エチル (1.01g, 1.51mmol, 79%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -116.1^\circ$ ($c = 0.18$, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3331 (NH), 1716, 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.958 (3H, s), 1.015 (3H, s), 1.258 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.029 (3H, s), 2.858 (1H, dd, $J = 5.8, 14.2$ Hz), 3.016 (1H, dd, $J = 7.4, 14.2$ Hz), 3.540 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.616 (3H, s), 3.732 (1H, d, $J = 11.0$ Hz),

3.876 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.892 (3H, s), 4.30-4.44 (3H, m), 4.561 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.303 (1H, s), 6.649 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.96-7.39 (5H, m), 7.564 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.983 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.210 (1H, br). 元素分析値 ($\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$) 計算値: C, 63.01; H, 5.89; N, 4.20. 実測値: C, 62.74; H, 5.91; N, 4.13.

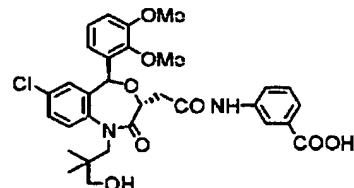
(2) 実施例85-(1)で得られた4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ安息香酸エチル (0.9g, 1.35mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3ml) 及びエタノール (10ml) の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (100ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマト [展開溶媒: 酢酸エチル-メタノール (10:1)] にて精製することにより、4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ安息香酸 (0.17g, 0.285mmol, 21%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -112.8^\circ$ ($c = 0.18$, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH, NH), 1682, 1653 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.665 (3H, s), 1.059 (3H, s), 2.889 (1H, dd, $J = 5.4, 13.4$ Hz), 3.046 (1H, dd, $J = 6.6, 13.4$ Hz), 3.187 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.408 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.614 (3H, s), 3.625 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.896 (3H, s), 4.42-4.53 (2H, m), 6.208 (1H, s), 6.640 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.97-7.37 (5H, m), 7.607 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.051 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.12-8.24 (1H, br). 元素分析値 ($\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl}$ 0.5H₂O) 計算値: C, 61.44; H, 5.65; N, 4.62. 実測値: C, 61.64; H, 5.73; N, 4.60.

【0116】実施例86

3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ安息香酸

【化97】



(1) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオ

キサゼピン-3-酢酸(0.5g、0.962mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(0.02ml)のテトラヒドロフラン溶液(5ml)に塩化チオニル(0.34g、2.81mmol)を室温で添加した。1時間搅拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、3-アミノ安息香酸メチル(0.16g、1.06mmol)、トリエチルアミン(0.48g、4.80mmol)及びテトラヒドロフラン(10ml)の混合物に添加した。これを30分間室温で搅拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル(50ml)で希釈した。これを1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト【展開溶媒：酢酸エチル-ヘキサン(4:3)】で精製することにより3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ安息香酸メチル(0.47g、0.720mmol、75%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -135.4^\circ$ (c=0.16, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3331 (NH), 1724, 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.962 (3H, s), 1.024 (3H, s), 2.024 (3H, s), 2.853 (1H, dd, J=6.4, 14.0Hz), 3.011 (1H, dd, J=7.2, 14.0Hz), 3.542 (1H, d, J=13.4Hz), 3.623 (3H, s), 3.734 (1H, d, J=11.4Hz), 3.879 (1H, d, J=11.4Hz), 3.896 (3H, s), 3.916 (3H, s), 4.420 (1H, dd, J=6.4, 7.2Hz), 4.572 (1H, d, J=13.4Hz), 6.310 (1H, s), 6.655 (1H, d, J=1.8Hz), 6.97-7.42 (5H, m), 7.76-7.86 (2H, m), 8.02-8.12 (2H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$) 計算値: C, 62.53; H, 5.71; N, 4.29. 実測値: C, 62.37; H, 5.72; N, 4.15.

(2) 実施例86-(1)で得られた3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ安息香酸メチル(0.37g、0.567mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(2ml)及びエタノール(4ml)の混合物を60°Cで30分間搅拌した。これを水(50ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(100ml)で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:1)から再結晶して精製することにより、3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ安息香酸(0.33g、0.553mmol、97%)を無色プリズム晶として得た。

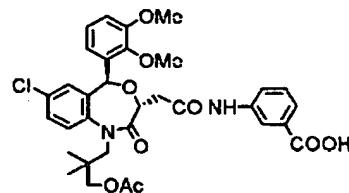
$[\alpha]_D^{22} -149.8^\circ$ (c=0.37, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3427, 3358 (NH, OH), 3600-2400 (br, COOH), 1697, 1651 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.665 (3H, s), 1.053 (3H, s), 2.887 (1H, dd, J=5.4, 14.4Hz), 3.059

(1H, dd, J=7.2, 14.4Hz), 3.200 (1H, d, J=11.8Hz), 3.400 (1H, d, J=13.6Hz), 3.617 (3H, s), 3.636 (1H, d, J=11.8Hz), 3.888 (3H, s), 4.44-4.53 (2H, m), 6.203 (1H, s), 6.627 (1H, s), 6.96-7.45 (6H, m), 7.823 (1H, d, J=8.2Hz), 7.967 (2H, d, J=8.2Hz), 8.068 (1H, s), 8.16-8.30 (1H, br). 元素分析値 ($\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl H}_2\text{O}$) 計算値: C, 60.53; H, 5.74; N, 4.55. 実測値: C, 60.69; H, 5.72; N, 4.50.

【0117】実施例87

3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ安息香酸

【化98】



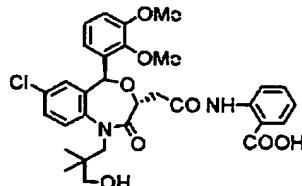
実施例86-(2)で得られた3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ安息香酸(0.1g、0.167mmol)、ビリジン(60mg、0.752mmol)及び酢酸エチル(3ml)の混合物に塩化アセチル(46mg、0.585mmol)を添加した。室温で1時間搅拌した後、水(4ml)をこの混合物に添加し、さらに室温で1時間搅拌した。有機層を分離し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮して、3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ安息香酸(94mg、0.147mmol、88%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -142.1^\circ$ (c=0.27, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, NH), 1722, 1680 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.963 (3H, s), 1.018 (3H, s), 2.022 (3H, s), 2.892 (1H, dd, J=6.0, 13.6Hz), 3.098 (1H, dd, J=7.6, 13.6Hz), 3.540 (1H, d, J=14.0Hz), 3.621 (3H, s), 3.753 (1H, d, J=11.0Hz), 3.887 (1H, d, J=11.0Hz), 3.888 (3H, s), 4.481 (1H, dd, J=6.0, 7.6Hz), 4.575 (1H, d, J=14.0Hz), 6.306 (1H, s), 6.660 (1H, d, J=1.4Hz), 6.95-7.42 (6H, m), 7.791 (1H, d, J=8.0Hz), 8.02-8.05 (2H, m), 8.48-8.58 (1H, br).

元素分析値 ($\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl 0.5H}_2\text{O}$) 計算値: C, 61.16; H, 5.60; N, 4.32. 実測値: C, 61.28; H, 5.32; N, 4.46.

【0118】実施例88

2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ安息香酸
【化99】



(1) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(0.5g、0.962mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(0.02ml)のテトラヒドロフラン溶液(5ml)に塩化チオニル(0.34g、2.81mmol)を室温で添加した。30分攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、メチル2-アミノベンゾエート(0.16g、1.06mmol)(0.48g、2.11mmol)、トリエチルアミン(0.24g、2.41mmol)及びテトラヒドロフラン(10ml)の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル(50ml)で希釈した。これを1N塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン(2:1))で精製することにより2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ安息香酸メチル(0.28g、0.429mmol、45%)を無色非結晶状固体として得た。
[α]_D²² -175.0° (c=0.25, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3275 (NH), 1738, 1682 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.953 (3H, s), 1.030 (3H, s), 2.030 (3H, s), 2.946 (1H, dd, J=6.2, 15.0Hz), 3.118 (1H, dd, J=6.6, 15.0Hz), 3.551 (1H, d, J=14.2Hz), 3.614 (3H, s), 3.735 (1H, d, J=11.0Hz), 3.856 (1H, d, J=11.0Hz), 3.861 (3H, s), 3.883 (3H, s), 4.509 (1H, dd, J=6.2, 6.6Hz), 4.588 (1H, d, J=14.2Hz), 6.299 (1H, s), 6.630 (1H, s), 6.93-7.55 (7H, m), 8.019 (1H, d, J=2.0, 8.2Hz), 8.631 (1H, d, J=8.4Hz). 元素分析値 (C₃₄H₃₇N₂O₉Cl) 計算値: C, 62.53; H, 5.71; N, 4.29. 実測値: C, 62.69; H, 5.57; N, 4.08.

(2) 実施例88-(1)で得られた2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ安息香酸メチル(0.23g、0.352mmol)、1N水酸化ナトリウム水溶液(1.2ml)及びメタノール(10ml)の混合物を60°C

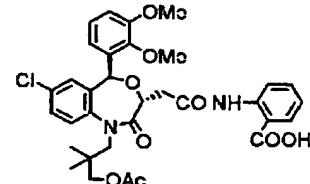
で30分間攪拌した。これを水(50ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(100ml)で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:1)から再結晶して精製することにより2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ安息香酸(0.18g、0.301mmol、86%)を無色非結晶状固体として得た。

[α]_D²² -181.2° (c=0.11, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3600-2400 (br, COOH, NH, OH), 1682, 1657 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.661 (3H, s), 1.060 (3H, s), 2.960 (1H, dd, J=5.8, 14.6Hz), 3.169 (1H, dd, J=7.2, 14.6Hz), 3.222 (1H, d, J=12.4Hz), 3.402 (1H, d, J=14.4Hz), 3.603 (3H, s), 3.686 (1H, d, J=12.4Hz), 3.854 (3H, s), 4.488 (1H, d, J=14.4Hz), 4.529 (1H, dd, J=5.8, 7.2Hz), 6.176 (1H, s), 6.616 (1H, s), 6.93-7.56 (7H, m), 8.078 (1H, d, J=8.4Hz), 8.613 (1H, d, J=8.4Hz). 元素分析値 (C₃₁H₃₃N₂O₈Cl) 5H₂O 計算値: C, 61.44; H, 5.65; N, 4.62. 実測値: C, 61.65; H, 5.49; N, 4.63.

【0119】実施例89

2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ安息香酸

【化100】



実施例88-(2)で得られた2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ安息香酸(0.1g、0.167mmol)、ビリジン(60mg、0.752mmol)及び酢酸エチル(3ml)の混合物に塩化アセチル(46mg、0.585mmol)を添加した。室温で1時間攪拌した後、水(3ml)をこの混合物に添加し、さらに室温で1時間攪拌した。有機層を分離し、1N塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮して2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ安息香酸(73mg、0.114mmol、68%)を無色非結晶状固体として得た。

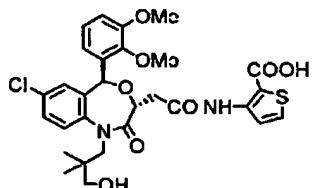
[α]_D²² -154.7° (c=0.29, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹:

⁻¹: 3600-2400 (br, COOH, NH), 1738, 1682 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.961 (3H, s), 1.023 (3H, s), 2.031 (3H, s), 2.980 (1H, dd, J=5.4, 15.0Hz), 3.259 (1H, dd, J=6.2, 15.0Hz), 3.567 (1H, d, J=13.6Hz), 3.614 (3H, s), 3.771 (1H, d, J=11.0Hz), 3.860 (3H, s), 3.876 (3H, d, J=11.0Hz), 4.559 (1H, dd, J=5.4, 6.2Hz), 4.609 (1H, d, J=13.6Hz), 6.309 (1H, s), 6.646 (1H, s), 6.92-7.56 (7H, m), 8.039 (1H, dd, J=1.4, 8.0Hz), 8.639 (1H, d, J=8.0Hz). 元素分析値 (C₃₃H₃₅N₂O₉Cl) 計算値: C, 58.31; H, 5.35; N, 4.25. 実測値: C, 61.88; H, 5.82; N, 4.20.

【0120】実施例90

3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-2-チオフェンカルボン酸

【化101】



(1) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(1g、1.92mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(0.03ml)のテトラヒドロフラン溶液(10ml)に塩化チオニル(0.7g、5.88mmol)を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、メチル3-アミノ-2-チオフェンカルボキシラート(0.33g、2.11mmol)、トリエチルアミン(0.29g、2.88mmol)及びテトラヒドロフラン(10ml)の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル(50ml)で希釈した。これを1N塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト[展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン(1:2)]で精製することにより3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-2-チオフェンカルボン酸メチル(0.58g、0.880mmol、46%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -202.0^\circ$ (c=0.12, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3325 (NH), 1734, 1680 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.949 (3H, s), 1.026 (3H, s), 2.026 (3H, s), 2.923 (1H, dd, J=6.0, 15.2Hz), 3.097 (1H, dd, J=6, 15.2Hz), 3.548 (1H, d, J=14.0Hz), 3.618 (3H,

s), 3.70-3.75 (2H, m), 3.836 (3H, s), 3.885 (3H, s), 4.473 (1H, dd, J=6.0, 6.6Hz), 4.583 (1H, d, J=14.0Hz), 6.299 (1H, s), 6.638 (1H, s), 6.95-7.33 (5H, m), 7.436 (1H, d, J=5.4Hz), 8.062 (1H, d, J=5.4Hz). 元素分析値 (C₃₂H₃₅N₂O₉SCl) 計算値: C, 58.31; H, 5.35; N, 4.25. 実測値: C, 58.29; H, 5.34; N, 4.24.

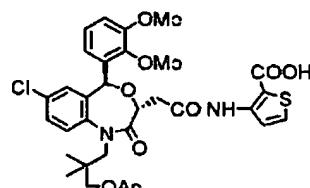
(2) 実施例90-(1)で得られた3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-2-チオフェンカルボン酸メチル(0.5g、0.759mmol)、1N水酸化ナトリウム水溶液(1.5ml)及びエタノール(5ml)の混合物を60°Cで1時間攪拌した。これを水(50ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(100ml)で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:1)から再結晶して精製することにより3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-2-チオフェンカルボン酸(0.30g、0.497mmol、66%)を無色プリズム晶として得た。

融点 154-155°C. $[\alpha]_D^{22} -193.1^\circ$ (c=0.15, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3600-2400 (br, COOH, NH, OH), 1697, 1680, 1666 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.665 (3H, s), 1.055 (3H, s), 2.957 (1H, dd, J=5.8, 15.0Hz), 3.147 (1H, dd, J=7.0, 15.0Hz), 3.218 (1H, d, J=11.6Hz), 3.401 (1H, d, J=14.0Hz), 3.612 (3H, s), 3.661 (1H, d, J=11.6Hz), 3.848 (3H, s), 4.45-4.52 (2H, m), 6.176 (1H, s), 6.614 (1H, s), 6.93-7.36 (5H, m), 7.498 (1H, d, J=5.4Hz), 8.067 (2H, d, J=5.4Hz). 元素分析値 (C₂₉H₃₁N₂O₈SCl Et₂O) 計算値: C, 58.53; H, 6.10; N, 4.13. 実測値: C, 58.42; H, 5.74; N, 4.25.

【0121】実施例91

3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-2-チオフェンカルボン酸

【化102】



実施例90-(2)で得られた3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオ

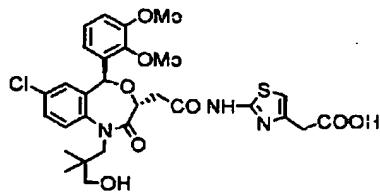
キサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-2-チオフェンカルボン酸(0.15g、0.249mmol)、ビリジン(88mg、1.12mmol)及び酢酸エチル(3ml)の混合物に塩化アセチル(68mg、0.871mmol)を添加した。室温で1時間攪拌した後、水(3ml)をこの混合物に添加し、さらに室温で2時間攪拌した。有機層を分離し、1N塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮して3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-2-チオフェンカルボン酸(0.12g、0.189mmol、76%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -188.4^\circ$ (c=0.23, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, NH), 1736, 1678 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.956 (3H, s), 1.018 (3H, s), 2.033 (3H, s), 2.984 (1H, dd, J=6.2, 15.6Hz), 3.263 (1H, dd, J=6.8, 15.6Hz), 3.562 (1H, d, J=14.0Hz), 3.622 (3H, s), 3.750 (1H, d, J=11.2Hz), 3.854 (3H, s), 3.866 (1H, d, J=11.2Hz), 4.517 (1H, dd, J=6.2, 6.8Hz), 4.604 (1H, d, J=14.0Hz), 6.298 (1H, s), 6.647 (1H, s), 6.93-7.36 (5H, m), 7.482 (1H, d, J=5.6Hz), 8.081 (1H, d, J=5.6Hz). 元素分析値 ($\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_9\text{SCl}$) 計算値: C, 57.72; H, 5.16; N, 4.34. 実測値: C, 57.66; H, 5.21; N, 4.31.

【0122】実施例92

2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノチアゾール-4-酢酸

【化103】



(1) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(1g、1.92mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(0.03ml)のテトラヒドロフラン溶液(10ml)に塩化チオニル(0.7g、5.88mmol)を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、メチル2-アミノチアゾール-4-アセテート塩酸塩(0.44g、2.11mmol)、トリエチルアミン(0.48g、4.80mmol)及びテトラヒドロフラン(10ml)の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル(50ml)で希釈した。これ

を1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト[展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン(1:1)]で精製することにより2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノチアゾール-4-酢酸メチル(0.54g、0.801mmol、42%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -140.1^\circ$ (c=0.13, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3261 (NH), 1738, 1680 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.947 (3H, s), 1.016 (3H, s), 2.024 (3H, s), 2.917 (1H, dd, J=5.8, 14.6Hz), 3.102 (1H, dd, J=7.0, 14.6Hz), 3.543 (1H, d, J=14.4Hz), 3.619 (3H, s), 3.714 (2H, s), 3.725 (3H, s), 3.726 (1H, d, J=1.2Hz), 3.858 (1H, d, J=11.2Hz), 3.890 (3H, s), 4.436 (1H, dd, J=5.8, 7.0Hz), 4.582 (1H, d, J=14.4Hz), 6.299 (1H, s), 6.655 (1H, d, J=1.4Hz), 6.775 (1H, s), 6.96-7.35 (5H, m), 9.45-9.60 (1H, br). 元素分析値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_9\text{SCl}$) 計算値: C, 57.01; H, 5.38; N, 6.23. 実測値: C, 57.13; H, 5.15; N, 6.33.

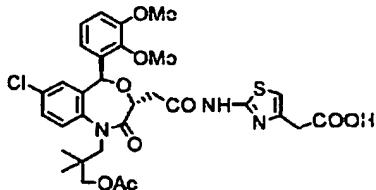
(2) 実施例92-(1)で得られた2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノチアゾール-4-酢酸メチル(0.48g、0.712mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(2.2ml)及びエタノール(5ml)の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水(50ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(100ml)で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエーテル-ヘキサン(1:1)で洗浄して2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノチアゾール-4-酢酸(0.33g、0.534mmol、75%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -142.6^\circ$ (c=0.36, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH, NH), 1660 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.645 (3H, s), 1.037 (3H, s), 2.941 (1H, dd, J=5.6, 16.0Hz), 3.13-3.29 (2H, m), 3.391 (1H, d, J=13.6Hz), 3.605 (3H, s), 3.64-3.70 (3H, m), 3.881 (3H, s), 4.44-4.54 (2H, m), 6.164 (1H, s), 6.614 (1H, s), 6.744 (1H, s), 6.94-7.37 (5H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_8\text{SCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C, 55.86; H, 5.27; N, 6.74. 実測値: C, 55.89; H, 5.47; N, 6.57.

【0123】実施例93

2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]ア

セチル]アミノチアゾール-4-酢酸
【化104】



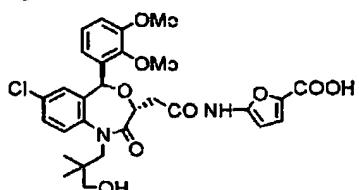
実施例92-(2)で得られた2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノチアゾール-4-酢酸(0.15g、0.243mmol)、ビリジン(86mg、1.09mmol)及び酢酸エチル(3ml)の混合物に塩化アセチル(67mg、0.849mmol)を添加した。室温で1時間攪拌した後、水(4ml)をこの混合物に添加し、さらに室温で一夜攪拌した。有機層を分離し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮して2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノチアゾール-4-酢酸(0.12g、0.182mmol、75%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -134.8^\circ$ (c=0.24, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, NH), 1732, 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.941 (3H, s), 1.015 (3H, s), 2.017 (3H, s), 2.953 (1H, dd, $J=4.8, 15.6\text{Hz}$), 3.198 (1H, dd, $J=7.8, 15.6\text{Hz}$), 3.548 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 3.609 (3H, s), 3.664 (2H, s), 3.729 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 3.847 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 3.881 (3H, s), 4.48-4.61 (2H, m), 6.280 (1H, s), 6.649 (1H, s), 6.728 (1H, s), 6.93-7.40 (5H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$ Cl H_2O) 計算値: C, 54.90; H, 5.35; N, 6.20. 実測値: C, 55.06; H, 5.19; N, 6.21.

【0124】実施例94

5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-2-フランカルボン酸

【化105】



(1) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(1g、1.92mmol)とN,N-ジメチルホル

ムアミド(0.03ml)のテトラヒドロフラン溶液(10ml)に塩化チオニル(0.7g、5.88mmol)を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、5-アミノ-2-フランカルボン酸メチル(0.30g、2.11mmol)、トリエチルアミン(0.48g、4.80mmol)及びテトラヒドロフラン(10ml)の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル(50ml)で希釈した。これを1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト【展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン(3:2)】で精製することにより5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-2-フランカルボン酸メチル(0.51g、0.793mmol、41%)を無色非結晶状固体として得た。
 $[\alpha]_D^{22} -178.8^\circ$ (c=0.11, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3281, 3233 (NH), 1728, 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.954 (3H, s), 1.020 (3H, s), 2.028 (3H, s), 2.903 (1H, dd, $J=7.6, 14.6\text{Hz}$), 3.012 (1H, dd, $J=7.0, 14.6\text{Hz}$), 3.547 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 3.630 (3H, s), 3.732 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.866 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 3.879 (3H, s), 3.894 (3H, s), 4.385 (1H, d, d, $J=7.0, 7.6\text{Hz}$), 4.589 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 6.312 (1H, s), 6.453 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 6.671 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.98-7.35 (6H, m), 8.95-9.00 (1H, br). 元素分析値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_1\text{Cl}$) 計算値: C, 59.77; H, 5.49; N, 4.36. 実測値: C, 59.70; H, 5.41; N, 4.33.

(2) 実施例94-(1)で得られた5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-2-フランカルボン酸メチル(0.41g、0.638mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(1.5ml)及びエタノール(5ml)の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水(50ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(100ml)で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:1)から再結晶して精製することにより5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-2-フランカルボン酸(0.17g、1.14mmol、98%)を無色粉末として得た。

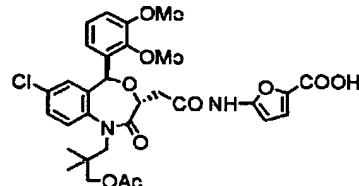
融点 155-158°C. $[\alpha]_D^{22} -160.6^\circ$ (c=0.15, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH), 1710, 1684, 1655 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.854 (3H, s), 0.934 (3H, s), 2.848 (1H, dd, $J=6.6, 15.4\text{Hz}$), 2.996 (1H, dd, $J=7.0, 15.4\text{Hz}$), 3.202 (1H, d, $J=11$.

0Hz), 3.430 (1H, d, J=11.0Hz), 3.585 (3H, s), 3.681 (1H, d, J=14.2Hz), 3.883 (3H, s), 4.428 (1H, d, J=14.2Hz), 4.460 (1H, dd, J=6.6, 7.0Hz), 6.200 (1H, s), 6.380 (1H, d, J=3.6Hz), 6.529 (1H, d, J=2.0Hz), 7.05-7.63 (6H, m).元素分析値 (C₂₉H₃₁N₂O₉Cl 1.5H₂O) 計算値: C, 56.73; H, 5.58; N, 4.56. 実測値: C, 56.49; H, 5.43; N, 4.28.

【0125】実施例95

5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-2-フランカルボン酸

【化106】



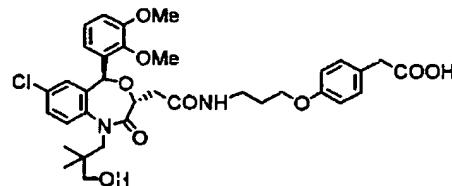
実施例94-(2) で得られた5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-2-フランカルボン酸(0.1g、0.170mmol)、ピリジン(60mg、0.767mmol) 及び酢酸エチル(3ml) の混合物に塩化アセチル(47mg、0.596mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、水(3ml) をこの混合物に添加し、さらに室温で3時間攪拌した。有機層を分離し、1N塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮して5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-2-フランカルボン酸(83mg、0.132mmol、78%)を無色非結晶状固体として得た。

[(α)_D]²² -173.1° (c=0.15, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3600-2400 (br, COOH, NH), 1678 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.998 (6H, s), 2.008 (3H, s), 2.90-2.96 (2H, m), 3.596 (3H, s), 3.725 (1H, d, J=10.6Hz), 3.733 (1H, d, J=14.0Hz), 3.830 (1H, d, J=10.6Hz), 3.885 (3H, s), 4.41-4.53 (2H, m), 6.272 (1H, s), 6.380 (1H, d, J=3.6Hz), 6.550 (1H, d, J=2.0Hz), 7.05-7.63 (6H, m).元素分析値 (C₃₁H₃₃N₂O₁₀Cl H₂O) 計算値: C, 57.54; H, 5.45; N, 4.33. 実測値: C, 57.63; H, 5.38; N, 4.32.

【0126】実施例96

4-[(3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピルオキシ]フェニル酢酸

【化107】



(1) (3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1g、2.09mmol) と4-(3-アミノプロピルオキシ)フェニル酢酸メチル塩酸塩(0.57g、2.20mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(10ml) にシアノリん酸ジエチル(0.38g、2.30mmol) 次いでトリエチルアミン(0.53g、5.23mmol) を添加した。この混合物を室温で30分攪拌した。酢酸エチル(100ml) で希釈し、水、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をヘキサン-酢酸エチル(1:1) から再結晶することにより4-[(3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピルオキシ]フェニル酢酸メチル(1.28g、1.87mmol、90%)を無色針状晶として得た。

融点 147-149°C. [α]_D²² -166.8° (c=0.21, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3500-3200 (br, OH, NH), 1738, 1651 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.628 (3H, s), 1.032 (3H, s), 1.96-2.05 (2H, m), 2.633 (1H, dd, J=5.8, 14.6Hz), 2.852 (1H, dd, J=8.0, 14.6Hz), 3.135 (1H, d, J=11.6Hz), 3.338 (1H, d, J=14.2Hz), 3.436 (2H, q, J=6.6Hz), 3.567 (2H, s), 3.604 (3H, s), 3.684 (1H, d, J=12.2Hz), 3.56-3.68 (1H, m), 3.890 (3H, s), 3.988 (2H, t, J=6.6Hz), 4.156 (1H, dd, J=4.2, 11.6Hz), 4.38-4.47 (2H, m), 6.05-6.12 (1H, br), 6.150 (1H, s), 6.603 (1H, s), 6.82-7.38 (9H, m).元素分析値 (C₃₆H₄₃N₂O₈Cl) 計算値: C, 63.29; H, 6.34; N, 4.10. 実測値: C, 63.26; H, 6.35; N, 3.92.

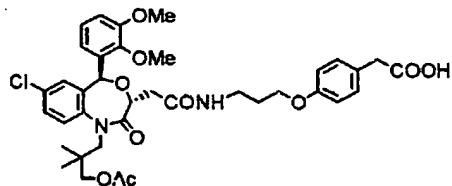
(2) 実施例96-(1)で得られた4-[(3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピルオキシ]フェニル酢酸メチル(1.18g、1.73mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(4ml) 及びエタノール(10ml) の混合物を60°C で30分攪拌した。これを水(50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(100ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:1) から再結晶することにより4-[(3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒ

ドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピルオキシ]フェニル酢酸 (0.95g, 1.42mmol, 82%)を無色アリズム晶として得た。融点 125-128°C. $[\alpha]_D^{22} -147.3^\circ$ (c=0.20, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH, NH), 1716, 1651 (C=O). 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.521 (3H, s), 0.920 (3H, s), 1.82-1.95 (2H, m), 2.529 (1H, dd, J=5.8, 14.2Hz), 2.749 (1H, dd, J=7.6, 14.2Hz), 3.041 (1H, d, J=11.4Hz), 3.221 (1H, d, J=14.6Hz), 3.328 (2H, q, J=6.0Hz), 3.484 (2H, s), 3.491 (1H, d, J=11.4Hz), 3.499 (3H, s), 3.786 (3H, s), 3.887 (2H, t, J=6.0Hz), 4.25-4.33 (2H, m), 6.036 (1H, s), 6.04-6.14 (1H, br), 6.507 (1H, d, J=1.8Hz), 6.72-7.27 (9H, m). 元素分析値 ($C_{35}H_{41}N_2O_9Cl$ 0.3H₂O) 計算値: C, 62.32; H, 6.22; N, 4.15. 実測値: C, 62.28; H, 6.32; N, 4.01.

【0127】実施例97

4-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピルオキシ]フェニル酢酸

【化108】



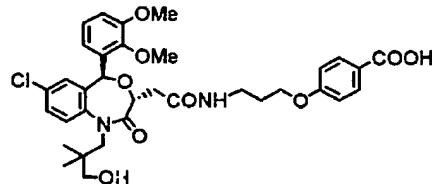
実施例96-(2)で得られた4-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピルオキシ]フェニル酢酸 (0.5g, 0.747mmol)、ビリジン (0.27g, 3.36mmol) 及び酢酸エチル (5ml) の混合物に塩化アセチル (0.21g, 2.62mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、水 (4ml) をこの混合物に添加し、さらに室温で3時間攪拌した。有機層を分離し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:1) から再結晶することにより4-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピルオキシ]フェニル酢酸 (0.48g, 0.675mmol, 90%)を無色粉末として得た。融点 163-164°C. $[\alpha]_D^{22} -144.8^\circ$ (c=0.19, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3400-2400 (br, COOH, NH), 1732, 1674 (C=O). 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.923 (3H, s), 0.93 (3H, s), 1.92-2.05 (2H, m), 2.013 (3H, s), 2.626 (1H, dd, J=5.8, 14.4Hz), 2.833 (1H, dd, J=7.8, 1

4.4Hz), 3.415 (2H, q, J=6.2Hz), 3.477 (1H, d, J=14.4Hz), 3.577 (2H, s), 3.599 (3H, s), 3.706 (1H, d, J=11.0Hz), 3.833 (1H, d, J=11.0Hz), 3.883 (3H, s), 3.960 (2H, t, J=6.0Hz), 4.388 (1H, dd, J=5.8, 7.8Hz), 4.499 (1H, d, J=14.4Hz), 6.16-6.26 (1H, br), 6.244 (1H, s), 6.623 (1H, d, J=2.0Hz), 6.81-7.36 (9H, m). 元素分析値 ($C_{37}H_{43}N_2O_9Cl$) 計算値: C, 62.55; H, 6.17; N, 3.81.

【0128】実施例98

4-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピルオキシ安息香酸

【化109】



(1) (3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1g, 2.09mmol) と4-(3-アミノプロピルオキシ)安息香酸エチル塩酸塩 (0.57g, 2.20mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10ml) にシアノリン酸ジエチル (0.38g, 2.30mmol) 次いでトリエチルアミン (0.53g, 5.23mol) を添加した。この混合物を室温で30分攪拌した。酢酸エチル (100ml) で希釈し、水、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:1) から再結晶することにより4-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピルオキシ安息香酸エチル (1.38g, 2.02mmol, 97%)を無色粉末として得た。

融点 172-173°C. $[\alpha]_D^{22} -153.5^\circ$ (c=0.28, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (br, OH, NH), 1709, 1651 (C=O). 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.630 (3H, s), 1.033 (3H, s), 1.381 (3H, t, J=7.4Hz), 1.96-2.10 (2H, m), 2.648 (1H, dd, J=5.8, 14.2Hz), 2.843 (1H, dd, J=7.4, 14.2Hz), 3.139 (1H, t, J=11.5Hz), 3.344 (1H, d, J=14.2Hz), 3.351 (2H, q, J=6.2Hz), 3.600 (1H, dd, J=3.8, 11.5Hz), 3.603 (3H, s), 3.886 (3H, s), 4.053 (2H, t, J=5.8Hz), 4.143 (1H, dd, J=3.8, 11.5Hz), 4.349 (2H, q, J=7.4Hz), 4.39-4.46 (2H, m), 6.04-6.10 (1H, br), 6.154 (1H, s), 6.603 (1H,

d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.887 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.95-7.39 (5H, m), 7.987 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$). 元素分析値 ($C_{36}H_{43}N_2O_9Cl$) 計算値: C, 63.29; H, 6.34; N, 4.10. 実測値: C, 62.89; H, 6.45; N, 4.14.

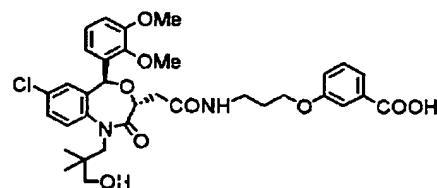
(2) 実施例98-(1)で得られた4-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピルオキシ安息香酸エチル(1.2g, 1.76mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(4ml)及びエタノール(10ml)の混合物を60°Cで30分攪拌した。これを水(50ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(100ml)で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:1)から再結晶して精製することにより4-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピルオキシ安息香酸(0.74g, 1.13mmol, 64%)を無色プリズム晶として得た。

融点 138-139°C. $[\alpha]_D^{22} -157.6^\circ$ (c=0.18, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, NH), 1732, 1714, 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.938 (3H, s), 1.000 (3H, s), 1.96-2.10 (2H, m), 2.017 (3H, s), 2.660 (1H, d, $J=5.8$, 14.0Hz), 2.860 (1H, dd, $J=7.6$, 14.0Hz), 3.456 (2H, q, $J=6.3\text{Hz}$), 3.506 (1H, t, $J=13.8\text{Hz}$), 3.603 (3H, s), 3.709 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.852 (1H, dd, $J=11.0\text{Hz}$), 3.881 (3H, s), 4.061 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.407 (1H, dd, $J=5.8$, 7.6Hz), 4.517 (1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 6.253 (1H, s), 6.28-6.38 (1H, br), 6.627 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.890 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.93-7.36 (5H, m), 7.984 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$). 元素分析値 ($C_{36}H_{41}N_2O_{10}Cl$ 0.5H₂O) 計算値: C, 61.23; H, 5.99; N, 3.97. 実測値: C, 61.19; H, 5.81; N, 3.81.

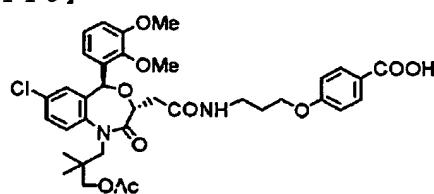
【0130】実施例100
3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピルオキシ安息香酸

【化111】
3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピルオキシ安息香酸

【化111】



(1) (3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1g, 2.09mmol) と 3-(3-アミノプロピルオキシ)安息香酸エチル塩酸塩 (0.54g, 2.20mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10ml) に シアノリン酸ジエチル (0.38g, 2.30mmol) 次いでトリエチルアミン (0.53g, 5.23mol) を添加した。この混合物を室温で30分攪拌した。酢酸エチル (100ml) で希釈し、水、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:1) から再結晶することにより 3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピルオキシ安息香酸 (0.4g, 0.61mmol)、ピリジン (0.21g,



実施例98-(2)で得られた 4-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピルオキシ安息香酸 (0.4g, 0.61mmol)、ピリジン (0.21g,

メトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピルオキシ]安息香酸メチル(1.28g、1.87mmol、90%)を無色プリズム晶として得た。

融点 99-100°C. $[\alpha]_D^{22} -154.0^\circ$ (c=0.19, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3500-3200 (br, OH, NH), 1720, 1653 (C=O). 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.628 (3H, s), 1.027 (3H, s), 1.99-2.08 (2H, m), 2.645 (1H, dd, J=6.0, 14.4Hz), 2.859 (1H, dd, J=7.8, 14.4Hz), 3.134 (1H, t, J=11.4Hz), 3.344 (1H, d, J=15.0Hz), 3.456 (2H, q, J=6.6Hz), 3.601 (3H, s), 3.603 (1H, dd, J=3.6, 11.4Hz), 3.887 (3H, s), 3.916 (3H, s), 4.055 (2H, t, J=5.8Hz), 4.137 (1H, dd, J=3.6, 11.4Hz), 4.38-4.47 (2H, m), 6.04-6.12 (1H, br), 6.152 (1H, s), 6.597 (1H, d, J=2.0Hz), 6.95-7.66 (9H, m).元素分析値 ($C_{35}H_{41}N_2O_9Cl\cdot H_2O$) 計算値: C, 61.49; H, 6.07; N, 4.22. 実測値: C, 61.38; H, 6.35; N, 3.81.

(2) 実施例100-(1)で得られた3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピルオキシ]安息香酸メチル(1.3g、1.94mmol)、1N水酸化ナトリウム水溶液(4ml)及びエタノール(10ml)の混合物を60°Cで30分攪拌した。これを水(50ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(100ml)で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:2)から再結晶して精製することにより3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセチル]アミノプロピルオキシ]安息香酸(1.09g、1.66mmol、86%)を無色プリズム晶として得た。

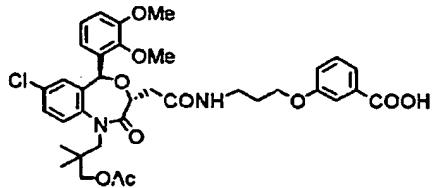
融点 132-134°C. $[\alpha]_D^{22} -161.8^\circ$ (c=0.24, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH, NH), 1712, 1651 (C=O). 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.632 (3H, s), 1.024 (3H, s), 1.96-2.08 (2H, m), 2.665 (1H, dd, J=5.8, 14.6Hz), 2.867 (1H, dd, J=7.4, 14.6Hz), 3.160 (1H, d, J=11.8Hz), 3.351 (1H, d, J=14.4Hz), 3.469 (2H, q, J=6.0Hz), 3.597 (3H, s), 3.608 (1H, dd, J=11.8Hz), 3.879 (3H, s), 4.068 (2H, t, J=6.2Hz), 4.39-4.46 (2H, m), 6.149 (1H, s), 6.12-6.24 (1H, br), 6.599 (1H, d, J=1.6Hz), 6.94-7.71 (9H, m).元素分析値 ($C_{34}H_{39}N_2O_9Cl\cdot 0.5H_2O$) 計算値: C, 61.49; H, 6.07; N, 4.22. 実測値: C, 61.35; H, 6.08; N, 4.13.

【0131】実施例101

3-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イ

ル]アセチル]アミノプロピルオキシ]安息香酸

【化112】



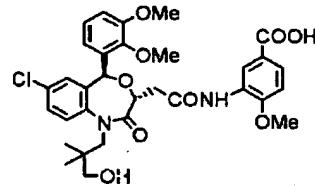
実施例100-(2)で得られた3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピルオキシ]安息香酸(0.4g、0.611mmol)、ビリジン(0.21g、2.75mmol)及び酢酸エチル(5ml)の混合物に塩化アセチル(0.17g、2.14mmol)を添加した。室温で1時間攪拌した後、水(4ml)をこの混合物に添加し、さらに室温で2時間攪拌した。有機層を分離し、1N塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより3-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピルオキシ]安息香酸(0.29g、0.416mmol、68%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -150.1^\circ$ (c=0.19, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3500-2400 (br, COOH, NH), 1722, 1676 (C=O). 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.931 (3H, s), 0.989 (3H, s), 1.96-2.10 (2H, m), 2.015 (3H, s), 2.659 (1H, dd, J=5.6, 13.6Hz), 2.861 (1H, dd, J=7.4, 13.6Hz), 3.463 (2H, q, J=6.4Hz), 3.502 (1H, d, J=14.2Hz), 3.599 (3H, s), 3.711 (1H, d, J=11.0Hz), 3.854 (1H, dd, J=1.0Hz), 3.878 (3H, s), 4.055 (2H, t, J=5.8Hz), 4.403 (1H, dd, J=5.6, 7.4Hz), 4.511 (1H, d, J=14.2Hz), 6.249 (1H, s), 6.22-6.34 (1H, br), 6.623 (1H, d, J=1.8Hz), 6.93-7.70 (9H, m).元素分析値 ($C_{36}H_{41}N_2O_10Cl$) 計算値: C, 62.02; H, 5.93; N, 4.02. 実測値: C, 61.72; H, 5.96; N, 3.95.

【0132】実施例102

3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-4-メトキシ安息香酸

【化113】



(1) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-

2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(1g、1.92mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(0.03ml)のテトラヒドロフラン溶液(10ml)に塩化チオニル(0.7g、5.88mmol)を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、3-アミノ-4-メトキシ安息香酸メチル塩酸塩(0.46g、2.11mmol)、トリエチルアミン(0.48g、4.80mmol)及びテトラヒドロフラン(10ml)の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル(50ml)で希釈した。これを1N塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト〔展開溶媒：酢酸エチル-ヘキサン(1:1)〕で精製することにより3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-4-メトキシ安息香酸メチル(0.68g、0.995mmol、52%)を無色針状晶として得た。融点138-140°C。[α]_D²² -176.0° (c=0.14, MeOH)。IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3335 (NH), 1716, 1678 (C=O)。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.954 (3H, s), 1.015 (3H, s), 2.020 (3H, s), 2.870 (1H, dd, J=6.2, 14.8Hz), 3.037 (1H, dd, J=6.2, 14.8Hz), 3.543 (1H, d, J=13.8Hz), 3.609 (3H, s), 3.717 (1H, d, J=11.0Hz), 3.850 (3H, s), 3.863 (3H, s), 3.889 (3H, s), 3.85-3.89 (1H, m), 4.464 (1H, t, J=6.2Hz), 4.573 (1H, d, J=13.8Hz), 6.299 (1H, s), 6.636 (1H, s), 6.87-7.34 (6H, m), 7.799 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 8.186 (1H, s), 8.964 (1H, d, J=2.2Hz)。元素分析値(C₃₅H₃₉N₂O₁₀Cl)計算値：C, 59.91; H, 5.75; N, 4.37.. 実測値：C, 59.92; H, 5.65; N, 4.27。

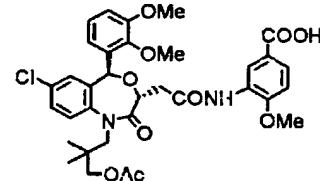
(2) 実施例102-(1)で得られた3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-4-メトキシ安息香酸メチル(0.58g、0.849mmol)、1N水酸化ナトリウム水溶液(2ml)及びエタノール(5ml)の混合物を60°Cで1時間攪拌した。これを水(50ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(100ml)で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマト〔展開溶媒：酢酸エチル-メタノール(10:1)〕次いで酢酸エチル-ヘキサン(1:10)から再結晶して精製することにより3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-アセチル]アミノ-4-メトキシ安息香酸(0.2g、0.319mmol、38%)を無色針状晶として得た。

融点171-173°C。[α]_D²² -171.7° (c=0.14, MeOH)。IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3600-2400 (br, COOH, NH, OH), 1684, 1660, 1651 (C=O)。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.654 (3H, s), 1.053 (3H, s), 2.884 (1H, dd, J=5.8, 14.2Hz), 3.086 (1H, dd, J=7.0, 14.2Hz), 3.166 (1H, d, J=11.8Hz), 3.396 (1H, d, J=14.0Hz), 3.610 (3H, s), 3.638 (1H, d, J=11.8Hz), 3.892 (3H, s), 3.905 (3H, s), 4.45-4.52 (2H, m), 6.195 (1H, s), 6.618 (1H, s), 6.90-7.37 (6H, m), 7.849 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 8.160 (1H, s), 8.999 (1H, d, J=2.2Hz)。元素分析値(C₃₂H₃₅N₂O₉Cl 0.8H₂O)計算値：C, 59.91; H, 5.75; N, 4.37.. 実測値：C, 59.92; H, 5.65; N, 4.27。

【0133】実施例103

3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-4-メトキシ安息香酸

【化114】



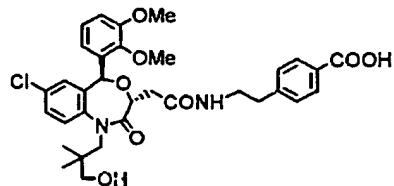
実施例102-(2)で得られた3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-4-メトキシ安息香酸(0.1g、0.159mmol)、ビリジン(57mg、0.718mmol)及び酢酸エチル(2ml)の混合物に塩化アセチル(4mg、0.558mmol)を添加した。室温で1時間攪拌した後、水(2ml)をこの混合物に添加し、さらに室温で2時間攪拌した。有機層を分離し、1N塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮して3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-4-メトキシ安息香酸(92mg、0.137mmol、86%)を無色非結晶状固体として得た。[α]_D²² -176.2° (c=0.16, MeOH)。IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3600-2400 (br, COOH), 1682 (C=O)。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.954 (3H, s), 1.016 (3H, s), 2.022 (3H, s), 2.875 (1H, dd, J=6.2, 15.0Hz), 3.049 (1H, dd, J=7.0, 15.0Hz), 3.553 (1H, d, J=14.4Hz), 3.610 (3H, s), 3.719 (1H, d, J=11.0Hz), 3.874 (1H, d, J=11.0Hz), 3.868 (3H, s), 3.892 (3H, s), 4.478 (1H, t, J=6.2, 7.0Hz), 4.578 (1H, d, J=14.4Hz), 6.305 (1H, s), 6.643 (1H, s), 6.89-7.34 (6H, m), 7.846 (1H, d, J=2.0, 8.6Hz), 8.189 (1H, s), 9.025 (1H, d, J=2.0Hz)。元素分析値(C₃₄H₃₇N₂O₁₀Cl 0.5H₂O)計算値：

C, 60.22; H, 5.65; N, 4.13. 実測値: C, 60.28; H, 5.71; N, 4.16.

【0134】実施例104

4-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチルアミノ]エチル]安息香酸

【化115】



(1) (3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(0.7g, 1.46mmol)と4-(2-アミノエチル)安息香酸メチル塩酸塩(0.33g, 1.54mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(7ml)にシアノリン酸ジエチル(0.26g, 1.61mmol)次いでトリエチルアミン(0.37g, 3.65mmol)を添加した。この混合物を室温で30分攪拌した。酢酸エチル(100ml)で希釈し、水、5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマト[展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン(2:1)]次いでエーテル-ヘキサン(1:1)にて結晶化して4-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチルアミノ]エチル]安息香酸メチル(0.62g, 0.970mmol, 66%)を無色粉末として得た。

融点 167-169°C. $[\alpha]_D^{22} -161.3^\circ$ (c=0.20, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (br, OH, NH), 1720, 1653 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.626 (3H, s), 1.034 (3H, s), 2.591 (1H, dd, $J=5.6, 14.4\text{Hz}$), 2.812 (1H, dd, $J=7.8, 14.4\text{Hz}$), 2.864 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.126 (1H, t, $J=11.8\text{Hz}$), 3.345 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 3.46-3.57 (3H, m), 3.597 (3H, s), 3.886 (3H, s), 3.905 (3H, s), 4.142 (1H, dd, $J=4.4, 11.8\text{Hz}$), 4.34-4.43 (2H, m), 5.82-5.92 (1H, br), 6.128 (1H, s), 6.602 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.15-7.36 (7H, m), 7.965 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$). 元素分析値 ($\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl}$) 計算値: C, 63.89; H, 6.15; N, 4.38. 実測値: C, 63.67; H, 6.10; N, 4.21.

(2) 実施例104-(1)で得られた4-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチルアミノ]エチル]安息香酸メチル(0.52g, 0.814mmol)、1N水酸化ナ

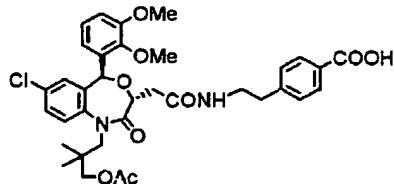
トリウム水溶液(2ml)及びエタノール(6ml)の混合物を60°Cで30分攪拌した。これを水(50ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(100ml)で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマト[展開溶媒: 酢酸エチル-メタノール(5:1)]にて精製することにより4-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチルアミノ]エチル]安息香酸(0.25g, 0.400mmol, 49%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -167.2^\circ$ (c=0.17, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH, NH), 1711, 1651 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.638 (3H, s), 1.042 (3H, s), 2.615 (1H, dd, $J=5.6, 14.0\text{Hz}$), 2.834 (1H, dd, $J=7.2, 14.0\text{Hz}$), 2.889 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.161 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.364 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 3.51-3.62 (3H, m), 3.599 (3H, s), 3.885 (3H, s), 4.37-4.45 (2H, m), 5.96-6.06 (1H, br), 6.133 (1H, s), 6.602 (1H, s), 6.96-7.35 (7H, m), 8.007 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$). 元素分析値 ($\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl}$ 0.5H₂O) 計算値: C, 62.51; H, 6.04; N, 4.42. 実測値: C, 62.67; H, 6.22; N, 4.46.

【0135】実施例105

4-[2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチルアミノ]エチル]安息香酸

【化116】



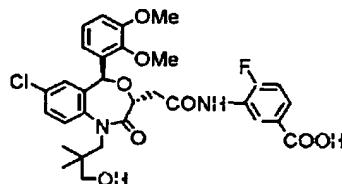
実施例104-(2)で得られた4-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチルアミノ]エチル]安息香酸(0.15g, 0.240mmol)、ピリジン(85mg, 1.08mmol)及び酢酸エチル(3ml)の混合物に塩化アセチル(6mg, 0.840mmol)を添加した。室温で1時間攪拌した後、水(3ml)をこの混合物に添加し、さらに室温で1時間攪拌した。有機層を分離し、1N塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮して4-[2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチルアミノ]エチル]安息香酸(0.11g, 0.165mmol, 69%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -158.3^\circ$ ($c=0.23$, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3400-2400 (br, COOH, NH), 1714, 1682 (C=O). ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 0.938 (3H, s), 1.005 (3H, s), 2.027 (3H, s), 2.613 (1H, dd, $J=5.6$, 14.4Hz), 2.79-2.92 (3H, m), 3.48-3.55 (3H, m), 3.603 (3H, s), 3.715 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.856 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.885 (3H, s), 4.380 (1H, dd, $J=5.6$, 8.2Hz), 4.500 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 6.12-6.20 (1H, br), 6.238 (1H, s), 6.627 (1H, s), 6.95-7.32 (7H, m), 7.982 (2H, d, $J=8.0$ Hz).元素分析値 ($\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$) 計算値: C, 63.01; H, 5.89; N, 4.20. 実測値: C, 62.73; H, 6.11; N, 3.95.

【0136】実施例106

3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フルオロ安息香酸

【化117】



(1)実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(1g、1.92mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(0.03ml)のテトラヒドロフラン溶液(10ml)に塩化チオニル(0.7g、5.88mmol)を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、3-アミノ-4-フルオロ安息香酸メチル塩酸塩(0.43g、2.11mmol)、トリエチルアミン(0.48g、4.80mmol)及びテトラヒドロフラン(10ml)の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル(50ml)で希釈した。これを1N塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン(1:1))で精製することにより3-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フルオロ安息香酸メチル(0.88g、1.31mmol、68%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -108.3^\circ$ ($c=0.21$, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3321 (NH), 1728, 1682 (C=O). ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 0.958 (3H, s), 1.020 (3H, s), 2.022 (3H, s), 2.881 (1H, dd, $J=5.8$, 14.6Hz), 3.077 (1H, dd, $J=7$,

0, 14.6Hz), 3.549 (1H, d, $J=14.2$ Hz), 3.621 (3H, s), 3.722 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.874 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.888 (3H, s), 3.892 (3H, s), 4.423 (1H, dd, $J=5.8$, 7.0Hz), 4.582 (1H, d, $J=14.2$ Hz), 6.304 (1H, s), 6.659 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.96-7.39 (6H, m), 7.74-7.86 (1H, m), 8.134 (1H, br), 8.90-8.94 (1H, m)。元素分析値 ($\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_9\text{ClF}$) 計算値: C, 60.85; H, 5.41; N, 4.17. 実測値: C, 60.73; H, 5.72; N, 4.39.

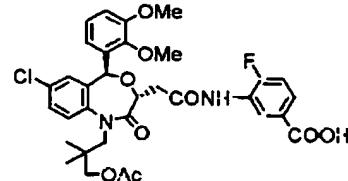
(2)実施例106-(1)で得られた3-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フルオロ安息香酸メチル(0.78g、1.16mmol)、1N水酸化ナトリウム水溶液(2.5ml)及びエタノール(10ml)の混合物を60°Cで1時間攪拌した。これを水(50ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(100ml)で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:1)から再結晶して精製することにより3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フルオロ安息香酸(0.43g、0.699mmol、60%)を無色針状晶として得た。

融点 163-166°C. $[\alpha]_D^{22} -108.6^\circ$ ($c=0.15$, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH, NH), 1711, 1676, 1655 (C=O). ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 0.667 (3H, s), 1.043 (3H, s), 2.905 (1H, dd, $J=5.4$, 15.0Hz), 3.110 (1H, dd, $J=7.2$, 15.0Hz), 3.155 (1H, d, $J=11.8$ Hz), 3.415 (1H, d, $J=13.8$ Hz), 3.609 (1H, d, $J=11.8$ Hz), 3.610 (3H, s), 3.894 (3H, s), 4.44-4.52 (2H, m), 6.197 (1H, s), 6.623 (1H, s), 6.97-7.37 (6H, m), 7.76-7.84 (1H, m), 8.381 (1H, br), 8.828 (1H, d, $J=7.0$ Hz)。元素分析値 ($\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8\text{ClF}$) 計算値: C, 60.54; H, 5.24; N, 4.55. 実測値: C, 60.35; H, 5.56; N, 4.38.

【0137】実施例107

3-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フルオロ安息香酸

【化118】



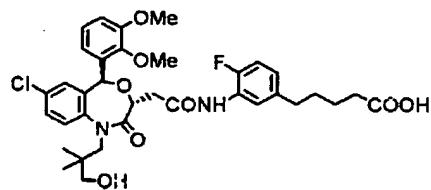
実施例106-(2)で得られた3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル

プロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フルオロ安息香酸(0.2g、0.325mmol)、ビリジン(0.12g、1.46mmol)及び酢酸エチル(3ml)の混合物に塩化アセチル(89mg、1.14mmol)を添加した。室温で1時間攪拌した後、水(3ml)をこの混合物に添加し、さらに室温で2時間攪拌した。有機層を分離し、1N塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:1)から再結晶して精製することにより3-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フルオロ安息香酸(0.17g、0.259mmol、80%)を無色針状晶として得た。

融点 146-149°C. $[\alpha]_D^{22} -105.0^\circ$ (c=0.14, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, NH), 1743, 1724, 1709, 1684, 1649 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.963 (3H, s), 1.013 (3H, s), 2.024 (3H, s), 2.901 (1H, dd, $J=6.0, 14.2\text{Hz}$), 3.073 (1H, dd, $J=7.0, 14.2\text{Hz}$), 3.554 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 3.610 (3H, s), 3.724 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.867 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.894 (3H, s), 4.444 (1H, dd, $J=6.0, 7.0\text{Hz}$), 4.572 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 6.290 (1H, s), 6.640 (1H, s), 6.97-7.35 (6H, m), 7.74-7.83 (1H, m), 8.532 (1H, br), 8.825 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$). 元素分析値 ($\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{ClF}$) 計算値: C, 60.32; H, 5.22; N, 4.26. 実測値: C, 60.04; H, 5.32; N, 4.05.

【0138】実施例108

5-[3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フルオロフェニル]ペンタン酸【化119】



(1) 4-ホスホノクロトン酸トリエチル(3.8g, 15mmol)と4-フルオロ-3-ニトロベンズアルデヒド(2.5g, 15mmol)のテトラヒドロフラン溶液(30ml)を、水素化ナトリウム(0.40g, 16.5mmol)及びテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に0°Cで添加した。室温で1時間攪拌した後、反応を水でクエンチした。酢酸エチル(50ml)で希釈し、0.5N塩酸(35ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマト【展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル(3:1)】、次い

て酢酸エチル-ヘキサン(1:1)から再結晶して精製することにより5-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ペンタン-2,4-ジエン酸エチル(0.56g, 2.11mmol, 14%)を黄色粉末として得た。

融点 106-107°C. IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1712 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.328 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.248 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.077 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 6.80-6.98 (2H, m), 7.300 (1H, dd, $J=8.4, 10.2\text{ Hz}$), 7.36-7.49 (1H, m), 7.710 (1H, ddd, $J=2.4, 4.2, 8.4\text{ Hz}$), 8.146 (1H, dd, $J=2.4, 7.2\text{Hz}$). 元素分析値 ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{F}$) 計算値: C, 58.87; H, 4.56; N, 5.28. 実測値: C, 58.91; H, 4.59; N, 5.25.

(2) 10% パラジウム炭素(0.1g)を、実施例108-(1)で得られた5-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ペンタン-2,4-ジエン酸エチル(0.46g, 1.73mmol)の酢酸エチル溶液(10ml)に添加し、室温で常圧接触還元に2時間付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル(50ml)に溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液(1ml)を添加し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:1)にて洗浄することにより5-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)ペンタン酸エチル塩酸塩(0.34g, 1.23mmol, 71%)を無色平板状晶として得た。

融点 123-124°C. IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3200-2400 (br, NH_3^+), 1732 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.225 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.58-1.68 (4H, m), 2.31-2.38 (2H, m), 2.65-2.71 (2H, m), 4.100 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.23-7.32 (3H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{F HCl}$) 計算値: C, 56.62; H, 6.95; N, 5.08. 実測値: C, 56.63; H, 6.87; N, 5.12.

(3) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(0.41g, 0.788mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(2ml)にトリエチルアミン(0.082g, 0.812mmol)を室温で添加した。氷冷し、窒素気流下、クロロキ酸イソブチル(0.13g, 0.952mmol)を10分かけて滴下し、そのまま氷冷下30分間攪拌した。実施例108-(2)で得られた5-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)ペンタン酸エチル塩酸塩(0.24g, 0.870mmol)を添加し、ビリジン(0.099g, 1.25mmol)を滴下した。室温に昇温し、1時間攪拌後、反応液に水(50ml)と1N塩酸(2ml)を添加し、酢酸エチル(50ml)で2回抽出した。全有機層を5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマト【展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル(3:2)】で精製することにより5-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベン

ゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フルオロフェニル]ペンタン酸エチル (0.30 g, 0.405 mmol, 51%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -130.9^\circ$ (c = 0.15, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3333 (NH), 1736, 1680 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.956 (3H, s), 1.024 (3H, s), 1.240 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.55-1.65 (4H, m), 2.030 (3H, s), 2.26-2.34 (2H, m), 2.54-2.61 (2H, m), 2.852 (1H, dd, J = 5.8, 14.6 Hz), 3.065 (1H, dd, J = 7.4, 14.6 Hz), 3.549 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.621 (3H, s), 3.723 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.871 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.894 (3H, s), 4.112 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.411 (1H, dd, J = 5.8, 7.4 Hz), 4.584 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.296 (1H, s), 6.655 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.80-7.41 (7H, m), 7.984 (1H, brs), 8.092 (1H, d, J = 7.8 Hz).

(4) 実施例108-(3)で得られた5-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フルオロフェニル]ペンタン酸エチル (0.20 g, 0.270 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.6ml) 及びエタノール (2ml) の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (100ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルから再結晶して精製することにより5-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フルオロフェニル]ペンタン酸 (0.068 g, 0.101 mmol, 38%) を無色粉末として得た。

融点 115-118°C. $[\alpha]_D^{22} -126.6^\circ$ (c = 0.14, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH, NH), 1657 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.655 (3H, s), 1.052 (3H, s), 1.63-1.66 (4H, m), 2.33-2.37 (2H, m), 2.56-2.60 (2H, m), 2.867 (1H, dd, J = 5.7, 14.7 Hz), 3.085 (1H, dd, J = 7.2, 14.7 Hz), 3.169 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.398 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.619 (3H, s), 3.621 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.895 (3H, s), 4.435 (1H, dd, J = 5.7, 7.2 Hz), 4.495 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.193 (1H, s), 6.631 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.84-7.40 (7H, m), 7.915 (1H, brs), 8.055 (1H, d, J = 6.9 Hz). 元素分析値 ($\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8\text{ClF}$ AcOE. t) 計算値: C, 61.70; H, 6.37; N, 3.69. 実測値: C, 61.42; H, 6.30; N, 3.69.

【0139】実施例109
3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]ア

セチル]アミノ]-4-メトキシフェニル酢酸

【化120】



(1) 4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル酢酸 (10 g, 50.7 mmol)、水素化ナトリウム (2.6 g, 0.11 mol)、ヨードメタン (15.6 g, 0.11 mol) 及び N,N -ジメチルホルムアミド (170 ml) の混合物を室温で一夜攪拌した。

この混合物を水 (200ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml) で抽出した。抽出液を水、1N水酸化ナトリウム水溶液、5%硫酸水素カリウム、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:1) から再結晶することにより2-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)酢酸メチル (10.4 g, 46.2 mmol, 91%) を無色針状晶として得た。

融点 101-102°C. IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1730 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.626 (2H, s), 3.718 (3H, s), 3.960 (3H, s), 7.062 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.478 (1H, d, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.795 (1H, d, J = 2.2 Hz). 元素分析値 ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_5$) 計算値: C, 55.58; H, 5.30; N, 4.96. 実測値: C, 53.44; H, 4.87; N, 5.98.

(2) 10% バラジウム炭素 (0.3 g) と 4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (3 ml) を、実施例109-(1)で得られた2-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)酢酸メチル (2.5 g, 11.1 mmol) のメタノール溶液 (50 ml) 添加し、室温で常圧接触還元に3時間付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (50 ml) に溶解し、4N 塩酸酢酸エチル溶液 (3 ml) を添加し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:1) にて洗浄することにより2-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)酢酸メチル塩酸塩 (2.5 g, 10.8 mmol, 97%) を無色粉末として得た。

融点 190-195°C (dec). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3200-2400 (br, NH_3^+), 1739 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.661 (2H, s), 3.681 (3H, s), 3.967 (3H, s), 7.169 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.30-7.39 (2H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{HCl}$ 0.1 H_2O) 計算値: C, 55.58; H, 5.30; N, 4.96. 実測値: C, 51.14; H, 5.98; N, 5.96.

(3) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1 g, 0.577 mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド溶液 (5ml) にトリエチルアミン (0.20 g, 2.02 mmol) を室温で添加した。氷冷し、窒素気流下、クロロギ酸イソブチル (0.31 g, 2.30 mmol) を 10

分かけて滴下し、そのまま氷冷下30分間攪拌した。実施例109-(2)で得られた2-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)酢酸メチル塩酸塩(0.49 g, 2.11 mmol)を添加し、ピリジン(0.24 g, 3.07 mmol)を滴下した。室温に昇温し、1時間攪拌後、反応液に水(50 ml)と1N 塩酸(4 ml)を添加し、酢酸エチル(50 ml)で2回抽出した。全有機層を5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマト[展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(1:1)]で精製することにより3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メトキシフェニル酢酸メチル(0.79 g, 1.13 mmol, 59%)を無色非結晶状固体として得た。 $[\alpha]_D^{22} -174.2^\circ$ (c = 0.12, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3337 (NH), 1736, 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.952 (3H, s), 1.020 (3H, s), 2.028 (3H, s), 2.849 (1H, dd, J = 5.8, 14.6 Hz), 3.036 (1H, dd, J = 6.6, 14.6 Hz), 3.541 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.563 (2H, s), 3.610 (3H, s), 3.669 (3H, s), 3.720 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.788 (3H, s), 3.872 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.890 (3H, s), 4.445 (1H, dd, J = 5.8, 6.6 Hz), 4.579 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.292 (1H, s), 6.645 (1H, s), 6.79-7.34 (7H, m), 8.193 (1H, brs), 8.272 (1H, d, J = 2.2 Hz).元素分析値 ($\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_{10}$ C1) 計算値: C, 55.58; H, 5.30; N, 4.96. 実測値: C, 61.98; H, 6.05; N, 3.88.

(4) 実施例109-(3)で得られた3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メトキシフェニル酢酸メチル(0.69 g, 0.990 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(2.5 ml)及びエタノール(7 ml)の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水(50 ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(100 ml)で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:1)から再結晶して精製することにより3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メトキシフェニル酢酸(0.51 g, 0.795 mmol, 80%)を無色粉末として得た。

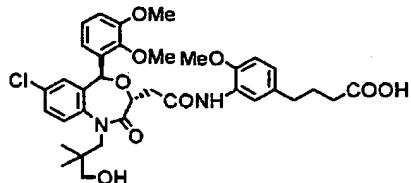
mp 215-216°C (AcOEt-hexane). $[\alpha]_D^{22} -186.0^\circ$ (c = 0.16, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, C=O, OH, NH), 1728, 1658 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.646 (3H, s), 1.047 (3H, s), 2.854 (1H, dd, J = 6.0, 14.7 Hz), 3.071 (1H, dd, J = 7.2, 14.7 Hz), 3.160 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.384 (1H, d, J = 14.7

Hz), 3.578 (2H, s), 3.606 (3H, s), 3.626 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.813 (3H, s), 3.889 (3H, s), 4.42-4.49 (2H, m), 6.180 (1H, s), 6.616 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.817-3.36 (7H, m), 8.196 (1H, s), 8.251 (1H, d, J = 1.8 Hz).元素分析値 ($\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$) 計算値: C, 61.82; H, 5.82; N, 4.37. 実測値: C, 61.47; H, 5.81; N, 4.22.

【0140】実施例110

4-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メトキシフェニルブタン酸

【化121】



(1) (4-メトキシ-3-ニトロフェニル)酢酸(8 g, 37.9 mmol)のテトラヒドロフラン(80 ml)溶液に室温でカルボニルジイミダゾール(6.8 g, 41.7 mmol)を添加した。室温で1.5時間攪拌した後、塩化マグネシウム(3.6 g, 37.9 mmol)とマロン酸モノエチルエステルのカリウム塩(6.5 g, 37.9 mmol)を添加した。この混合物を1時間60°Cで攪拌した後、反応液を酢酸エチル(100 ml)で希釈し、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト[展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(1:1)]にて精製することにより4-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-3-オキソブタン酸エチル(7.8 g, 27.7 mmol, 73%)を淡黄色針状晶として得た。

融点 87-88°C (AcOEt-hexane). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1743, 1720 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.289 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.511 (2H, s), 3.869 (2H, s), 3.962 (3H, s), 4.211 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.075 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.394 (1H, dd, J = 1.8, 8.7 Hz), 7.715 (1H, d, J = 1.8 Hz).元素分析値 ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_6$) 計算値: C, 55.51; H, 5.38; N, 4.98. 実測値: C, 55.58; H, 5.30; N, 4.96.

(2) 実施例110-(1)で得られた4-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-3-オキソブタン酸エチル(7.5 g, 26.7 mmol)のメタノール(80 ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(1.1 g, 29.3 mmol)を-20°Cで添加した。0°Cで30分間攪拌した後、0.3N 塩酸(120 ml)を添加した。この混合物を酢酸エチル(150 ml)で希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマト[展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(1:1)]にて

精製することにより3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)ブタン酸エチル (7.4 g, 26.1 mmol, 98%)を淡黄色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (br, OH), 1728 (C=O). 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.276 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.432 (1H, dd, J = 8.4, 16.5 Hz), 2.526 (1H, dd, J = 3.6, 16.5 Hz), 2.767 (1H, dd, J = 5.7, 14.1 Hz), 2.825 (1H, dd, J = 7.2, 14.1 Hz), 3.125 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.950 (3H, s), 4.175 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.20-4.29 (1H, m), 7.039 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.438 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.744 (1H, d, J = 2.1 Hz).

(3) 実施例110-(2)で得られた3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)ブタン酸エチル (7.0 g, 24.7 mmol)、トリエチルアミン (3.0 g, 29.7 mmol)、塩化メタンスルホニル (3.1 g, 27.2 mmol) 及び酢酸エチル (70 ml) の混合物を30分間 0°Cで攪拌した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (4.5 g, 29.7 mmol) を添加し、この混合物を30分間 0°Cで攪拌した。この混合物を酢酸エチル (100ml) で希釈し、1N 塩酸 (66 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (3:1)] にて精製することにより4-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-2-ブテン酸エチル (4.7 g, 17.7 mmol, 72%)を淡黄色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1732 (C=O), 1620 (C=C). 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.286 (2/5 \times 3H, t, J = 7.2 Hz), 1.292 (3/5 \times 3H, t, J = 7.2 Hz), 3.249 (3/5 \times 2H, d, d, J = 1.2, 6.9 Hz), 3.518 (3/5 \times 2H, dd, J = 1.2, 6.9 Hz), 3.956 (2/5 \times 3H, s), 3.965 (3/5 \times 3H, s), 4.186 (3/5 \times 2H, q, J = 7.2 Hz), 4.193 (2/5 \times 2H, q, J = 7.2 Hz), 5.806 (2/5 \times 1H, dt, J = 1.5, 6.1 Hz), 6.271 (3/5 \times 1H, dt, J = 15.9, 1.2 Hz), 6.434 (3/5 \times 1H, d, J = 15.9 Hz), 6.997-0.09 (1H + 2/5 \times 1H, m), 7.356 (2/5 \times 1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.540 (3/5 \times 1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.676 (2/5 \times 1H, d, J = 2.4 Hz), 7.858 (3/5 \times 1H, d, J = 2.4 Hz).

(4) 実施例110-(3)で得られた4-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-2-ブテン酸エチル (4.5 g, 17.0 mmol)のエタノール (100 ml) 溶液に10% パラジウム炭素 (0.4 g) と4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (5 ml) 添加した。この懸濁液を5時間室温で常圧接触還元に付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (6 ml) を添加した。溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルにて洗浄することにより4-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)ブタン酸エチル塩酸塩 (4.2 g, 15.3 mmol, 9

%)を無色粉末として得た。

融点 115-121°C. IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3200-2400 (br, NH₃⁺), 1722 (C=O). 1H -NMR (CD_3OD) δ : 1.236 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.892 (2H, quintet, J = 7.5 Hz), 2.321 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.633 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.948 (3H, s), 4.104 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.12-7.30 (3H, m). 元素分析値 (C₁₃H₁₉NO₃ HCl 0.2H₂O) 計算値: C, 56.30; H, 7.41; N, 5.05. 実測値: C, 56.46; H, 7.23; N, 5.04.

(5) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1 g, 1.92 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (5ml) にトリエチルアミン (0.20 g, 2.02 mmol) を室温で添加した。氷冷し、窒素気流下、クロロギ酸イソブチル (0.31 g, 2.30 mmol) を10分かけて滴下し、そのまま氷冷下30分間攪拌した。実施例109-(2)で得られた2-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)酢酸メチル塩酸塩 (0.49 g, 2.11 mmol) を添加し、ビリジン (0.24 g, 3.07 mmol) を滴下した。室温に昇温し、1時間攪拌後、反応液に水 (50 ml) と1N 塩酸 (4 ml) を添加し、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。全有機層を5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (3:2)] で精製することにより4-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メトキシフェニル]ブタン酸メチル (0.89 g, 1.20 mmol, 63%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -160.9^{\circ}$ (c = 0.27, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3346 (NH), 1732, 1682 (C=O). 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.951 (3H, s), 1.021 (3H, s), 1.240 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.907 (2H, quintet, J = 7.5 Hz), 2.028 (3H, s), 2.288 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.573 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.856 (1H, dd, J = 6.3, 15.0 Hz), 3.026 (1H, dd, J = 6.3, 15.0 Hz), 3.545 (1H, d, J = 4.1 Hz), 3.608 (3H, s), 3.722 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.777 (3H, s), 3.866 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.889 (3H, s), 4.109 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.453 (1H, t, J = 6.3 Hz), 4.578 (1H, d, J = 14.1 Hz), 6.291 (1H, s), 6.636 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.757-3.37 (7H, m), 8.168-1.19 (2H, m). 元素分析値 (C₃₉H₄₇N₂O₁₀C1) 計算値: C, 63.36; H, 6.41; N, 3.79. 実測値: C, 63.20; H, 6.53; N, 3.74.

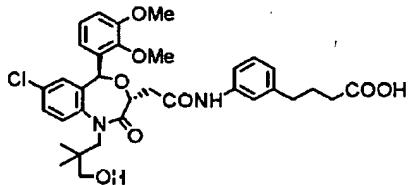
(6) 実施例110-(5)で得られた4-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-

4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メトキシフェニル]ブタン酸メチル (0.76 g, 1.03 mmol) 1)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.5ml) 及びエタノール (8ml) の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (100ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:1) から再結晶して精製することにより4-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メトキシフェニル]ブタン酸 (0.53 g, 0.792 mmol, 77%) を無色プリズム晶として得た。
融点 119-121°C. $[\alpha]_D^{22} -169.7^\circ$ (c = 0.24, MeOH).
IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, OOH, OH, NH), 1707, 1657 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.648 (3H, s), 1.049 (3H, s), 1.924 (2H, quintet, J = 7.5 Hz), 2.333 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.601 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.859 (1H, dd, J = 5.4, 14.7 Hz), 3.067 (1H, dd, J = 6.9, 14.7 Hz), 3.156 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.388 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.606 (3H, s), 3.623 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.784 (3H, s), 3.890 (3H, s), 4.456 (1H, dd, J = 5.4, 6.9 Hz), 4.479 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.187 (1H, s), 6.619 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.767.36 (7H, m), 8.16-8.19 (2H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$ 0.5AcOEt) 計算値: C, 62.31; H, 6.36; N, 3.93. 実測値: C, 62.09; H, 6.43; N, 3.92.

【0141】実施例111

4-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニル]ブタン酸

【化122】



(1) 3-ニトロフェニル酢酸 (10 g, 55.2 mmol) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に室温でカルボニルジイミダゾール (10.5 g, 65.0 mmol) を添加した。室温で6時間攪拌した後、マロン酸モノエチルエステルのマグネシウム塩 (9.3g, 32.5 mmol) を添加した。この混合物を3時間60°Cで攪拌した後、反応液を酢酸エチル (100ml) で希釈し、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)] にて精製することにより4-(3-ニトロフェニル)-2-ブタン酸エチル (4.3 g, 18.2 mmol) を無色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1732 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.297 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.544 (9/10 \times 2H, s), 3.606 (1/10 \times 2H, s), 4.005 (9/10 \times 2H, s), 4.195 (1/10 \times 2H, q, J = 7.4 Hz), 4.223 (9/10 \times 2H, q, J = 7.4 Hz), 4.982 (1/10 \times 1H, s), 7.527.55 (2H, m), 8.088.19 (2H, m).

(2) 実施例111-(1)で得られた4-(3-ニトロフェニル)-3-オキソブタン酸エチル (5.0 g, 19.9 mmol) のメタノール (50 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (0.95 g, 25.0 mmol) を-78°Cで添加した。-20°Cで30分間攪拌した後、1N 塩酸 (30 ml) を添加した。この混合物を酢酸エチル (300ml) で希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (2:1)] にて精製することにより4-(3-ニトロフェニル)-3-ヒドロキシブタン酸エチル (4.5 g, 17.8 mmol, 89%) を無色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (br, OH), 1732 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.278 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.452 (1H, dd, J = 8.4, 17.0 Hz), 2.562 (1H, dd, J = 4.2, 17.0 Hz), 2.90-2.94 (2H, m), 3.168 (1H, d, J = 4.0Hz), 4.182 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.25-4.36 (1H, m), 7.44-7.62 (2H, m), 8.08-8.13 (2H, m).

(3) 実施例111-(2)で得られた4-(3-ニトロフェニル)-3-ヒドロキシブタン酸エチル (4.3 g, 17.0 mmol)、トリエチルアミン (2.2 g, 21.4 mmol)、塩化メタンスルホニル (2.2 g, 19.6 mmol) 及び酢酸エチル (40 ml) の混合物を30分間0°Cで攪拌した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (3.3 g, 21.4 mmol) を添加し、この混合物を30分間0°Cで攪拌した。この混合物を酢酸エチル (100ml) で希釈し、6N 塩酸 (12 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (5:1)] にて精製することにより4-(3-ニトロフェニル)-2-ブタン酸エチル (4.3 g, 18.2 mmol)

1, quant) を無色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1732 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.299 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.294 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.199 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.441 (1H, dd, J = 5.6, 16.0 Hz), 6.572 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.482 (1H, t, J = 8.2Hz), 7.66-8.23 (3H, m).

(4) 実施例111-(3)で得られた4-(3-ニトロフェニル)-2-ブタン酸エチル (4.0 g, 17.0 mmol) の酢酸エチル (80 ml) 溶液に10% パラジウム炭素 (0.4 g) 添加した。この懸濁液を8時間室温で常圧接触還元に付した。触媒を

ろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (6 ml) を添加した。溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルにて洗浄することにより4-(3-アミノフェニル)ブタン酸エチル塩酸塩 (4.0 g, 16.4 mmol, 96%) を無色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, NH⁺), 1730, 1714 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.245 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.930 (2H, quintet, J = 7.3 Hz), 2.311 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.665 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.118 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.20-7.37 (4H, m). 元素分析値 (C₁₂H₁₈NO₂Cl) 計算値: C, 59.14; H, 7.44; N, 5.75. 実測値: C, 58.76; H, 7.46; N, 5.71.

(5) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1.0 g, 1.92 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (0.02 ml) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に塩化チオニル (0.7 g, 5.88 mmol) を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、実施例111-(4)で得られた4-(3-アミノフェニル)ブタン酸エチル塩酸塩 (0.49 g, 2.01 mmol)、トリエチルアミン (0.5 g, 5.05 mmol) 及びテトラヒドロフラン (10 ml) の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル (100 ml) で希釈した。これを1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (3: 2)] で精製することにより4-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニル]ブタン酸エチル (0.81 g, 1.14 mmol, 59%) を無色非晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -133.8^\circ$ (c = 0.45, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 33327 (NH), 1732, 1682 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.958 (3H, s), 1.026 (3H, s), 1.251 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.87-1.97 (2H, m), 2.024 (3H, s), 2.313 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.630 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.814 (1H, dd, J = 5.8, 13.8 Hz), 2.990 (1H, dd, J = 7.2, 13.8 Hz), 3.541 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.619 (3H, s), 3.731 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.872 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.894 (3H, s), 4.125 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.412 (1H, dd, J = 5.8, 7.2 Hz), 4.565 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.301 (1H, s), 6.644 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.91-7.36 (9H, m), 7.793 (1H, s). 元素分析値 (C₃₈H₄₅N₂O₉Cl) 計算値: C, 64.35; H, 6.40; N, 3.95. 実測値: C, 64.12; H, 6.50; N, 3.90.

(6) 実施例111-(5)で得られた 4-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニル]ブタン酸エチル (0.7 g, 0.987 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) 及びエタノール (7 ml) の混合物を60°C で30分間攪拌した。これを水 (50 ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50 ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノール-ヘキサン (1:1) から再結晶して精製することにより4-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニル]ブタン酸 (0.61 g, 0.954 mmol, 97%) を無色粉末として得た。

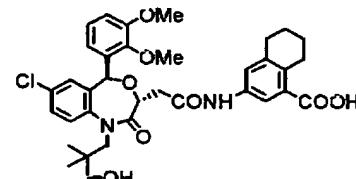
融点 119-122°C. $[\alpha]_D^{22} -146.7^\circ$ (c = 0.13, MeOH).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH), 1712, 1658 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.652 (3H, s), 1.044 (3H, s), 1.91-2.05 (2H, m), 2.354 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.652 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.827 (1H, dd, J = 5.8, 14.2 Hz), 2.912 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.110 (1H, dd, J = 5.4, 15.0 Hz), 3.161 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.019 (1H, dd, J = 7.6, 14.2 Hz), 3.175 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.382 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.610 (3H, s), 3.580 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.889 (3H, s), 4.439 (1H, dd, J = 5.8, 7.6 Hz), 4.473 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.189 (1H, s), 6.623 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.91-7.36 (9H, m), 7.827-9.00 (1H, br). 元素分析値 (C₃₄H₃₉N₂O₈Cl 0.1H₂O) 計算値: C, 63.71; H, 6.16; N, 4.37. 実測値: C, 63.44; H, 6.28; N, 4.36.

【0142】実施例112

3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニル]ブタン酸エチル]アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフトエ酸

【化123】



(1) 3-ニトロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフトエ酸 (0.5 g, 2.26 mmol)、炭酸カリウム (0.40 g, 2.92 mmol)、ヨードメタン (0.35 g, 2.49 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) の混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して3-ニトロ-5,

6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフト工酸メチル (0.55 g, 2.34 mmol, quant) を無色非結晶状固体として得た。IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1732 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-1.87 (4H, m), 2.88-2.95 (2H, m), 3.12-3.18 (2H, m), 3.931 (3H, s), 8.073 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.503 (1H, d, J = 2.6 Hz).

(2) 10% バラジウム炭素 (0.1 g) を、実施例112-(1)で得られた 3-ニトロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフト工酸メチル (0.55 g, 2.34 mmol) の酢酸エチル溶液 (20 mL) に添加し、室温で常圧接触還元に3時間付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (50 mL) に溶解し、4N 塩酸酢酸エチル溶液 (7 mL) を添加し、減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテル-ヘキサン (1:1) にて洗浄することにより3-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフト工酸メチル (0.48 g, 2.34 mmol, quant) を無色油状物として得た。IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (br, NH₂), 1714 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58-1.66 (1H, br), 1.71-1.77 (4H, m), 2.68-2.75 (2H, m), 2.88-2.94 (2H, m), 3.52-3.60 (1H, br), 3.847 (3H, s), 6.577 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.026 (1H, d, J = 2.6 Hz).

(3) 実施例1-(1)で得られた (3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1.1 g, 2.13 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.02 mL) 及びテトラヒドロフラン (10 mL) の混合物に塩化チオニル (0.7 g, 5.88 mmol) を室温で添加し、1時間攪拌した。減圧下濃縮した残渣をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解した。この溶液を実施例112-(2)で得られた3-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフト工酸メチル (0.48 g, 2.34 mmol)、トリエチルアミン (0.48 g, 4.80 mmol) 及びテトラヒドロフラン (10 mL) の混合物に添加した。室温で30分間攪拌した後、酢酸エチル (100 mL) で希釈した。これを1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、並びに飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (3:2)] にて精製することにより3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフト工酸メチル (1.11 g, 1.57 mmol, 74%) を無色非結晶状固体として得た。

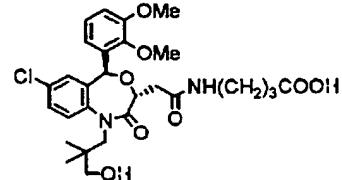
$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -118.2° (c = 0.27, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3323 (NH), 1724, 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.956 (3H, s), 1.022 (3H, s), 1.72-1.80 (4H, m), 2.78-3.03 (6H, m), 3.533 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.619 (3H, s), 3.730 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.872 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.855 (3H, s), 3.894 (3H,

s), 4.406 (1H, t, J = 6.4 Hz), 4.560 (1H, d, J = 14.0 Hz), 6.299 (1H, s), 6.642 (1H, dd, J = 2.2 Hz), 6.96-7.48 (6H, m), 7.712 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.786 (1H, br)。元素分析値 ($\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$) 計算値: C, 64.54; H, 6.13; N, 3.96。実測値: C, 64.32; H, 5.94; N, 3.84。

(4) 実施例112-(3)で得られた 3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフト工酸メチル (1 g, 1.41 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) 及びエタノール (10 mL) の混合物を60°Cで1時間攪拌した。これを水 (50 mL) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (2:1) から再結晶して精製することにより3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフト工酸 (0.42 g, 0.645 mmol, 46%) を無色粉末として得た。融点 178-179°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -125.4° (c = 0.14, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH), 1660 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.652 (3H, s), 1.046 (3H, s), 1.70-1.80 (4H, m), 2.72-2.89 (3H, m), 2.97-3.08 (3H, m), 3.189 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.386 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.608 (3H, s), 3.634 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.885 (3H, s), 4.42-4.52 (2H, m), 6.192 (1H, s), 6.617 (1H, s), 6.96-7.34 (5H, m), 7.601 (1H, s), 7.742 (1H, s), 7.95-8.04 (1H, br)。元素分析値 ($\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl H}_2\text{O}$) 計算値: C, 62.82; H, 6.18; N, 4.19。実測値: C, 62.55; H, 6.00; N, 3.98.

【0143】実施例113
4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ブタン酸

【化124】



(1) (3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (2.0 g, 4.18 mmol) と4-アミノブタン酸メチル塩酸塩 (0.71 g, 4.60 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液

(20ml) に シアノりん酸ジエチル (0.82 g、 5.02 mmol) 次いでトリエチルアミン (1.1 g、 10.5 mmol) を添加した。この混合物を室温で30分攪拌した。酢酸エチル (100ml) で希釈し、 水、 5% 硫酸水素カリウム水溶液、 鮫和炭酸水素ナトリウム水溶液、 鮫和食塩水で洗浄し、 硫酸ナトリウムにて乾燥後、 減圧下濃縮した。

残渣をカラムクロマト (展開溶媒: 酢酸エチル) にて精製し、 酢酸エチル-ヘキサン (1:1) から再結晶することにより4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ブタン酸メチル (1.59 g、 2.76 mmol、 66%) を無色粉末として得た。

融点 78-80°C. $[\alpha]_D^{22} -202.4^\circ$ (c = 0.15, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (br, OH, NH), 1738, 1651 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.637 (3H, s), 1.048 (3H, s), 1.839 (2H, quintet, J = 7.2 Hz), 2.357 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.630 (1H, dd, J = 5.8, 14.2 Hz), 2.829 (1H, dd, J = 7.4, 14.2 Hz), 3.139 (1H, t, J = 10.8 Hz), 3.23-3.34 (2H, m), 3.376 (1H, d, J = 14.6 Hz), 3.58-3.67 (1H, br), 3.608 (3H, s), 3.674 (3H, s), 3.892 (3H, s), 4.14-4.22 (1H, br), 4.403 (1H, dd, J = 5.8, 7.4 Hz), 4.459 (1H, d, J = 14.6 Hz), 5.96-6.03 (1H, br), 6.153 (1H, s), 6.607 (1H, d, J = 1.4 Hz), 6.977-7.40 (5H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl}$ 0.5H₂O) 計算値: C, 59.43; H, 6.54; N, 4.78. 実測値: C, 59.58; H, 6.51; N, 4.54.

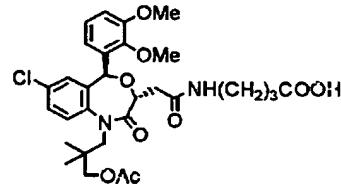
(2) 実施例113-(1)で得られた 4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ブタン酸メチル (1.49 g、 2.58 mmol)、 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (6ml) 及びエタノール (12ml) の混合物を60°C で30分攪拌した。これを水 (100ml) で希釈し、 酸性化後、 酢酸エチル (100ml) で抽出した。これを鮫和食塩水で洗浄した後、 硫酸ナトリウムにて乾燥後、 減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:1) から再結晶して精製することにより4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ブタン酸 (1.1 g、 1.95 mmol、 76%) を無色プリズム晶として得た。

融点 111-113°C. $[\alpha]_D^{22} -203.1^\circ$ (c = 0.11, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2200 (br, COOH, OH, NH), 1716, 1651 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.643 (3H, s), 1.038 (3H, s), 1.835 (2H, quintet, J = 6.8 Hz), 2.372 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.647 (1H, dd, J = 5.4, 14.2 Hz), 2.841 (1H, dd, J = 7.6, 14.2 Hz), 3.158 (1H, t, J = 10.8 Hz), 3.25-3.33 (2H, m), 3.387 (1

H, d, J = 14.6 Hz), 3.601 (3H, s), 3.604 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.886 (3H, s), 4.37-4.48 (2H, m), 6.146 (1H, s), 6.22-6.30 (1H, br), 6.610 (1H, d, J = 1.4 Hz), 6.96-7.36 (5H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl}$ 0.5H₂O) 計算値: C, 58.79; H, 6.34; N, 4.90. 実測値: C, 58.94; H, 6.53; N, 4.52.

【O144】実施例114

4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ブタン酸メチル (1.05 g、 1.78 mmol)、 ピリジン (63 mg、 0.799 mmol) 及び酢酸エチル (2ml) の混合物に塩化アセチル (49 mg、 0.622 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、 水 (2ml) をこの混合物に添加し、 さらに室温で2時間攪拌した。有機層を分離し、 1N 塩酸、 鮫和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、 減圧下濃縮することにより4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ブタン酸 (0.10 g、 0.178 mmol) を得られた。



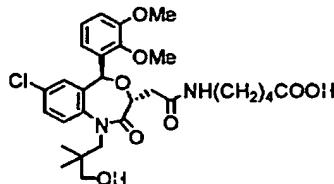
実施例113-(2)で得られた 4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ブタン酸 (0.10 g、 0.178 mmol)、 ピリジン (63 mg、 0.799 mmol) 及び酢酸エチル (2ml) の混合物に塩化アセチル (49 mg、 0.622 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、 水 (2ml) をこの混合物に添加し、 さらに室温で2時間攪拌した。有機層を分離し、 1N 塩酸、 鮫和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、 減圧下濃縮することにより4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ブタン酸 (0.44 g、 0.608 mmol、 86%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -196.1^\circ$ (c = 0.18, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3400-2200 (br, COOH, NH), 1732, 1676 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.943 (3H, s), 1.000 (3H, s), 1.830 (2H, quintet, J = 6.8 Hz), 2.027 (3H, s), 2.363 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.651 (1H, dd, J = 5.6, 14.4 Hz), 2.834 (1H, dd, J = 7.2, 14.4 Hz), 3.301 (2H, q, J = 6.8 Hz), 3.532 (1H, t, J = 14.4 Hz), 3.606 (3H, s), 3.720 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.863 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.888 (3H, s), 4.382 (1H, dd, J = 5.6, 7.2 Hz), 4.532 (1H, t, J = 14.4 Hz), 6.247 (1H, s), 6.26-6.36 (1H, br), 6.635 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.967-7.34 (5H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$) 計算値: C, 59.55; H, 6.16; N, 4.63. 実測値: C, 59.45; H, 6.30; N, 4.38.

【O145】実施例115

5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,

3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ペンタン酸
【化126】



(1) (3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(2.0 g、4.18 mmol) と5-アミノペンタン酸メチル塩酸塩(0.77 g、4.60 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(20ml) にシアノリン酸ジエチル(0.82g、5.02 mmol) 次いでトリエチルアミン(1.1 g、10.5 mmol) を添加した。この混合物を室温で30分攪拌した。酢酸エチル(100ml) で希釈し、水、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:1) から再結晶することにより5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ペンタン酸メチル(2.57g、4.35 mmol、quant) を無色プリズム晶として得た。

融点84-85°C. $[\alpha]_D^{22} -190.6^\circ$ (c = 0.13, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (br, OH, NH), 1738, 1660 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.637 (3H, s), 1.046 (3H, s), 1.45-1.68 (4H, m), 2.337 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.627 (1H, dd, J = 5.6, 14.4 Hz), 2.840 (1H, d, J = 7.4, 14.4 Hz), 3.139 (1H, t, J = 11.2 Hz), 3.237 (2H, q, J = 6.2 Hz), 3.379 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.606 (3H, s), 3.610 (1H, dd, J = 4.4, 11.2 Hz), 3.672 (3H, s), 3.892 (3H, s), 4.196 (1H, dd, J = 4.4, 11.2 Hz), 4.401 (1H, dd, J = 5.6, 7.4 Hz), 4.459 (1H, d, J = 14.2 Hz), 5.88-5.94 (1H, br), 6.151 (1H, s), 6.601 (1H, s), 6.96-7.36 (5H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl H}_2\text{O}$) 計算値: C, 59.16; H, 6.78; N, 4.60. 実測値: C, 59.05; H, 6.64; N, 4.29.

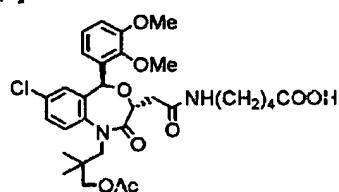
(2) 実施例115-(1)で得られた 5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ペンタン酸メチル(2.3 g、3.89 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(8ml) 及びエタノール(20ml) の混合物を60°C で30分攪拌した。これを水(100ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(100ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮して 5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキ

シフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ペンタン酸(2.1 g、3.69 mmol、95%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -191.3^\circ$ (c = 0.24, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2200 (br, COOH, OH, NH), 1714, 1651 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.641 (3H, s), 1.035 (3H, s), 1.45-1.75 (4H, m), 2.359 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.634 (1H, dd, J = 5.6, 14.4 Hz), 2.848 (1H, dd, J = 7.6, 14.4 Hz), 3.155 (1H, t, J = 12.0 Hz), 3.23-3.28 (2H, m), 3.382 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.601 (3H, s), 3.603 (1H, dd, J = 12.0 Hz), 3.888 (3H, s), 4.400 (1H, dd, J = 5.6, 7.6 Hz), 4.446 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.02-6.14 (1H, br), 6.143 (1H, s), 6.603 (1H, s), 6.96-7.36 (5H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl H}_2\text{O}$) 計算値: C, 58.53; H, 6.61; N, 4.71. 実測値: C, 58.77; H, 6.71; N, 4.36.

【0146】実施例116

5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ペンタン酸
【化127】



実施例115-(2)で得られた 5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ペンタン酸(0.43 g、0.745 mmol)、ビリジン(0.27 g、0.799 mmol) 及び酢酸エチル(5ml) の混合物に塩化アセチル(0.20 g、2.61 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、水(4ml) をこの混合物に添加し、さらに60°C で3時間攪拌した。有機層を分離し、1N塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ペンタン酸(0.37 g、0.598 mmol、80%) を無色非結晶状固体として得た。

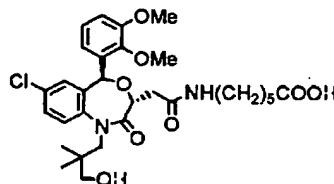
$[\alpha]_D^{22} -183.0^\circ$ (c = 0.17, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, NH), 1732, 1678 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.936 (3H, s), 1.006 (3H, s), 1.45-1.75 (4H, m), 2.026 (3H, s), 2.354 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.627 (1H, dd, J = 5.8, 14.2 Hz), 2.838

(1H, dd, $J = 7.6, 14.2$ Hz), 3.242 (2H, q, $J = 6.2$ Hz), 3.531 (1H, t, $J = 14.0$ Hz), 3.605 (3H, s), 3.717 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz), 3.863 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz), 3.887 (3H, s), 4.383 (1H, dd, $J = 5.8, 7.6$ Hz), 4.527 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 6.126.22 (1H, br), 6.244 (1H, s), 6.625 (1H, s), 6.96-7.33 (5H, m).元素分析値 ($C_{31}H_{39}N_2O_8Cl$) 計算値: C, 60.14; H, 6.35; N, 4.52. 実測値: C, 59.94; H, 6.67; N, 4.13.

【0147】実施例117

6-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ヘキサン酸

【化128】



(1) (3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (2.0 g, 4.18 mmol) と 6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (0.84 g, 4.60 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (20ml) に シアノリン酸ジエチル (0.82g, 5.02 mmol) 次いでトリエチルアミン (1.1 g, 10.5 mmol) を添加した。この混合物を室温で30分攪拌した。酢酸エチル (100ml) で希釈し、水、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:6)] にて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1) から再結晶することにより6-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ヘキサン酸メチル (2.30 g, 3.80 mmol, 91%) を無色プリズム晶として得た。

融点131-132°C. $[\alpha]_D^{22} -200.7^\circ$ (c = 0.26, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3500-3200 (br, OH, NH), 1738, 1658 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.637 (3H, s), 1.048 (3H, s), 1.261-1.72 (6H, m), 2.313 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.623 (1H, dd, $J = 6.0, 14.4$ Hz), 2.825 (1H, d, $J = 7.4, 14.4$ Hz), 3.113-3.29 (3H, m), 3.376 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 3.608 (3H, s), 3.611 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 3.671 (3H, s), 3.894 (3H, s), 4.1-4.3 (1H, br), 4.406 (1H, dd, $J = 6.0, 7.4$ Hz), 4.457 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 5.825-5.88 (1H, br), 6.153 (1H, s), 6.605 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.97-7.36 (5H,

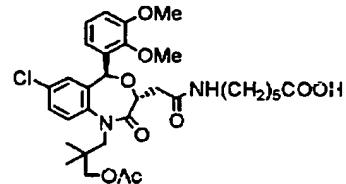
m).元素分析値 ($C_{31}H_{39}N_2O_8Cl$) 計算値: C, 61.53; H, 6.83; N, 4.63. 実測値: C, 61.32; H, 7.01; N, 4.40.

(2) 実施例117-(1)で得られた 6-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ヘキサン酸メチル (2.2 g, 3.64 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (8ml) 及びエタノール (20ml) の混合物を60°Cで30分攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (100ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (2:1) から再結晶して精製することにより6-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ヘキサン酸 (2.1 g, 3.49 mmol, 96%) を無色粉末として得た。融点96-98°C. $[\alpha]_D^{22} -182.4^\circ$ (c = 0.19, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2200 (br, COOH, OH, NH), 1720, 1651 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.645 (3H, s), 1.042 (3H, s), 1.36-1.72 (6H, m), 2.342 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.629 (1H, dd, $J = 5.8, 14.2$ Hz), 2.822 (1H, dd, $J = 7.6, 14.2$ Hz), 3.168 (1H, t, $J = 12.2$ Hz), 3.23-3.30 (2H, m), 3.382 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.601 (3H, s), 3.607 (1H, dd, $J = 12.2$ Hz), 3.892 (3H, s), 4.402 (1H, dd, $J = 5.8, 7.6$ Hz), 4.457 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 5.94-6.02 (1H, br), 6.141 (1H, s), 6.608 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.96-7.40 (5H, m).元素分析値 ($C_{30}H_{39}N_2O_8Cl$ AcOEt 0.5H₂O) 計算値: C, 59.34; H, 7.03; N, 4.07. 実測値: C, 59.37; H, 6.81; N, 4.03.

【0148】実施例118

6-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ヘキサン酸

【化129】



実施例117-(2)で得られた6-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]ヘキサン酸 (0.3 g, 0.508 mmol)、ビリジン (0.18 g, 2.28 mmol) 及び酢酸エチル (5ml) の混合物に塩化アセチル (0.14 g, 1.78 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した

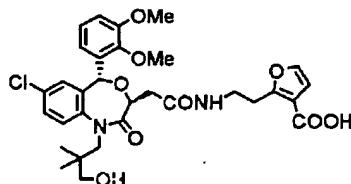
後、水(4ml)をこの混合物に添加し、さらに60°Cで3時間攪拌した。有機層を分離し、1N塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより6-[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノヘキサン酸(0.23g、0.363 mmol、72%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -194.4^\circ$ (c = 0.22, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, NH), 1732, 1680 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.943 (3H, s), 1.007 (3H, s), 1.26-1.72 (6H, m), 2.027 (3H, s), 2.330 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.628 (1H, dd, J = 5.8, 14.2 Hz), 2.816 (1H, dd, J = 7.2, 14.2 Hz), 3.226 (2H, q, J = 6.6 Hz), 3.531 (1H, t, J = 14.0 Hz), 3.606 (3H, s), 3.725 (1H, dd, J = 11.4 Hz), 3.870 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.888 (3H, s), 4.384 (1H, dd, J = 5.8, 7.2 Hz), 4.536 (1H, d, J = 14.0 Hz), 6.02-6.08 (1H, br), 6.251 (1H, s), 6.627 (1H, d, J = 1.4 Hz), 6.96-7.37 (5H, m).元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$) 計算値: C, 60.71; H, 6.53; N, 4.42. 実測値: C, 60.36; H, 6.66; N, 4.05.

【0149】実施例119

2-[2-[[(3S,5R)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]エチル]フラン-3-カルボン酸

【化130】



(1) 特開平09-13680号、実施例11-(4)と同様の方法で合成される(3S,5R)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(0.8g、1.67mmol)と2-(2-アミノエチル)フラン-3-カルボン酸メチル塩酸塩(0.34g、1.76mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(8ml)にシアノリン酸ジエチル(0.30g、1.84mmol)次いでトリエチルアミン(0.42g、4.18mmol)を添加した。この混合物を室温で30分攪拌した。酢酸エチル(100ml)で希釈し、水、5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:1)から再結晶することにより2-[2-[[(3S,5R)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキ

シ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノエチル]フラン-3-カルボン酸メチル(1.1g、1.75 mmol、quant)を無色粉末として得た。

融点82-85°C. $[\alpha]_D^{22} +173.7^\circ$ (c = 0.12, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (br, OH, NH), 1714, 1658 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.621 (3H, s), 1.042 (3H, s), 2.585 (1H, dd, J = 5.6Hz, 14.4 Hz), 2.829 (1H, dd, J = 7.8, 14.4 Hz), 3.10-3.23 (3H, m), 3.344 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.51-3.63 (3H, m), 3.597 (3H, s), 3.837 (3H, s), 3.889 (3H, s), 4.380 (1H, d, J = 5.6, 7.8 Hz), 4.409 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.127 (1H, s), 6.30-6.38 (1H, br), 6.594 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.656 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.6-7.35 (6H, m).元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl}$ 0.8H₂O) 計算値: C, 59.73; H, 6.05; N, 4.35. 実測値: C, 59.72; H, 6.13; N, 4.25.

(2) 実施例119-(1)で得られた2-[2-[[(3S,5R)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]エチル]フラン-3-カルボン酸メチル(0.98g、1.56mmol)

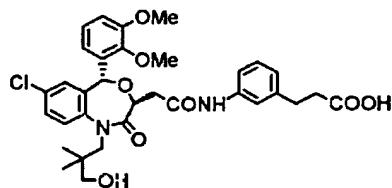
、1N水酸化ナトリウム水溶液(4ml)及びエタノール(10ml)の混合物を60°Cで30分攪拌した。これを水(100ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(100ml)で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(2:1)から再結晶して精製することにより2-[2-[[(3S,5R)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]エチル]フラン-3-カルボン酸(0.47g、0.764mmol、49%)を無色粉末として得た。

融点123-126°C. $[\alpha]_D^{22} +190.4^\circ$ (c = 0.26, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH, NH), 1660 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.628 (3H, s), 1.042 (3H, s), 2.590 (1H, dd, J = 5.6, 14.8 Hz), 2.853 (1H, dd, J = 8.0, 14.8 Hz), 3.13-3.25 (3H, m), 3.351 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.52-3.63 (3H, m), 3.585 (3H, s), 3.879 (3H, s), 4.375 (1H, dd, J = 5.6, 8.0 Hz), 4.413 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.118 (1H, s), 6.42-6.54 (1H, br), 6.581 (1H, s), 6.690 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.94-7.33 (6H, m).元素分析値 ($\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$ H₂O) 計算値: C, 58.81; H, 5.89; N, 4.42. 実測値: C, 58.82; H, 5.84; N, 4.45.

【0150】実施例120

3-[3-[[(3S,5R)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸

【化131】



(1) (3S,5R)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(3.0 g, 6.28 mmol)、ピリジン(2.2 g, 28.2 mmol)及び酢酸エチル(30ml)の混合物に塩化アセチル(1.7 g, 22.0 mmol)を添加した。室温で1時間攪拌した後、水(25ml)をこの混合物に添加し、さらに室温で3時間攪拌した。有機層を分離し、1N塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:2)から再結晶して精製することにより(3S,5R)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(2.9 g, 5.54 mmol, 88%)を無色アリズム晶として得た。

融点185-187°C. $[\alpha]_D^{22} +224.4^\circ$ (c = 0.23, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, NH), 1738, 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.943 (3H, s), 1.024 (3H, s), 2.029 (3H, s), 2.821 (1H, dd, J = 5.4, 16.8 Hz), 3.084 (1H, dd, J = 7.8, 16.8 Hz), 3.556 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.616 (3H, s), 3.733 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.856 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.890 (3H, s), 4.331 (1H, dd, J = 5.4, 7.8 Hz), 4.580 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.259 (1H, s), 6.645 (1H, s), 6.96-7.35 (5H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl}$) 計算値: C, 60.06; H, 5.82; N, 2.69. 実測値: C, 60.06; H, 5.95; N, 2.45.

(2) 実施例120-(1)で得られた(3S,5R)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(1.0 g, 1.92 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(0.02ml)のテトラヒドロフラン溶液(10ml)に塩化チオニル(0.7 g, 5.88 mmol)を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、3-(3-アミノフェニル)プロピオン酸エチル(0.46g, 2.01 mmol)、トリエチルアミン(0.6 g, 5.94 mmol)及びテトラヒドロフラン(10ml)の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル(100ml)で希釈した。これを1N塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト【展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン

(1:1)】で精製することにより3-[[(3S,5R)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸エチル(0.97 g, 1.40 mmol, 73%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} +136.7^\circ$ (c = 0.21, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3333 (NH), 1732, 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.958 (3H, s), 1.024 (3H, s), 1.236 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.024 (3H, s), 2.603 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.812 (1H, dd, J = 5.8, 14.0 Hz), 2.927 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.996 (1H, dd, J = 7.4, 14.0 Hz), 3.538 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.619 (3H, s), 3.731 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.872 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.894 (3H, s), 4.128 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.403 (1H, dd, J = 5.8, 7.4 Hz), 4.564 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.301 (1H, s), 6.644 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.937.40 (9H, m), 7.801 (1H, brs). 元素分析値 ($\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_9\text{C}$) 計算値: C, 63.92; H, 6.23; N, 4.03. 実測値: C, 63.80; H, 6.27; N, 4.04.

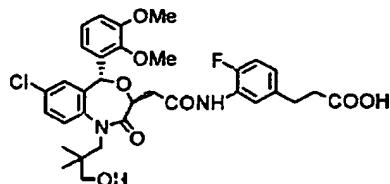
(3) 実施例120-(2)で得られた3-[[(3S,5R)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸エチル(0.87 g, 1.25 mmol)、1N水酸化ナトリウム水溶液(3ml)及びエタノール(8ml)の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水(50ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(50ml)で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノール-ヘキサン(1:2)から再結晶して精製することにより3-[[(3S,5R)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸(0.58 g, 0.929 mmol, 74%)を無色針状晶として得た。

$[\alpha]_D^{22} +145.1^\circ$ (c = 0.13, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, NH, OH), 1714, 1682, 1653 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.654 (3H, s), 1.048 (3H, s), 2.645 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.829 (1H, dd, J = 5.8, 14.2 Hz), 2.929 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.011 (1H, dd, J = 7.2, 14.2 Hz), 3.186 (1H, d, J = 2.0 Hz), 3.388 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.608 (3H, s), 3.624 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.890 (3H, s), 4.433 (1H, dd, J = 5.8, 7.2 Hz), 4.474 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.183 (1H, s), 6.625 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.93-7.38 (9H, m), 7.973 (1H, brs). 元素分析値 ($\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl}$) 計算値: C, 62.51; H, 6.04; N, 4.42. 実測値: C, 62.54; H, 5.97; N, 4.41.

【0151】実施例121

3-[3-[(3S,5R)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フルオロフェニル]プロピオン酸

【化132】



(1) 実施例120-(1)で得られた (3S,5R)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(1.0 g, 1.92 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド(0.02ml) のテトラヒドロフラン溶液(10ml) に塩化チオニル(0.7 g, 5.88 mmol) を室温で添加した。1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(10ml) に溶解し、3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)プロピオン酸エチル(0.43 g, 2.01 mmol)、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン(0.28 g, 2.30 mmol) 及びテトラヒドロフラン(10ml) の混合物に添加した。これを30分間室温で攪拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル(50ml) で希釈した。これを1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン(1:2)) で精製することにより3-[3-[(3S,5R)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フルオロフェニル]プロピオン酸エチル(0.71 g, 0.996 mmol, 52%)を無色非晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} +129.9^\circ$ (c = 0.25, MeOH). IR ν_{max} (KBr) c cm^{-1} : 3331 (NH), 1732, 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.955 (3H, s), 1.022 (3H, s), 1.226 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.024 (3H, s), 2.577 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.849 (1H, dd, J = 5.4, 14.6 Hz), 2.894 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.058 (1H, dd, J = 7.4, 14.6 Hz), 3.546 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.618 (3H, s), 3.721 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.869 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.889 (3H, s), 4.112 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.405 (1H, dd, J = 5.4, 7.4 Hz), 4.581 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.294 (1H, s), 6.646 (1H, s), 6.83-7.34 (7H, m), 7.986 (1H, brs), 8.11-8.15 (1H, m).元素分析値 ($\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8\text{ClF}$) 計算値: C, 62.31; H, 5.94; N, 3.93. 実測値: C, 62.13; H, 6.07; N, 3.81.

(2) 実施例121-(1)で得られた 3-[3-[(3S,5R)-1-(3-

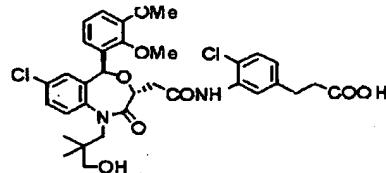
アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フルオロフェニル]プロピオン酸(0.31 g, 0.482 mmol, 56%)を無色針状晶として得た。

$[\alpha]_D^{22} +144.7^\circ$ (c = 0.16, MeOH). IR ν_{max} (KBr) c cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, NH, OH), 1714, 1695, 1682, 1660, 1651 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.657 (3H, s), 1.053 (3H, s), 2.630 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.861 (1H, dd, J = 6.8, 15.0 Hz), 3.170 (1H, d, J = 1.2 Hz), 3.401 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.616 (3H, s), 3.617 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.894 (3H, s), 4.431 (1H, dd, J = 5.4, 6.8 Hz), 4.492 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.195 (1H, s), 6.632 (1H, s), 6.88-7.42 (7H, m), 7.953 (1H, brs), 8.09-8.12 (1H, m).元素分析値 ($\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8\text{ClF}$) 計算値: C, 61.63; H, 5.64; N, 4.36. 実測値: C, 61.61; H, 5.75; N, 4.25.

【0152】実施例122

3-[4-クロロ-3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フルオロフェニル]プロピオン酸

【化133】



(1) 3-(3-クロロ-4-ニトロフェニル)-2-プロベン酸(5 g, 22.0 mmol)、炭酸カリウム(4.3 g, 31.1 mmol)、ヨードメタン(3.9 g, 27.2 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml) の混合物を室温で一時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチル(100 ml) で抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:2) から再結晶することにより3-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-2-プロベン酸メチル(4.6 g, 18.4 mmol, 84%)を淡黄色針状晶として得た。融

点 107°C.

(2) 10% パラジウム炭素 (0.5 g) を、実施例12,2-(1)で得られた 3-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-2-プロペン酸メチル (4.6 g, 18.4 mmol) の酢酸エチル溶液 (100 ml) に添加し、室温で常圧接触還元に6時間付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (50 ml) に溶解し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (7 ml) を添加し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルへキサン (1:1) にて洗浄することにより 3-(3-アミノ-4-クロロフェニル)プロピオン酸メチル (4.3 g, 17.2 mmol, 93%) を無色粉末として得た。

融点 160-163°C (dec). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3200-2200 (br, NH_3^+), 1734 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.402 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.631 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.314 (3H, s), 6.95-7.11 (2H, m), 7.195 (1H, d, J = 8.0 Hz).

(3) 実施例1-(1)で得られた (3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (2.0 g, 3.84 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.04 ml) 及びテトラヒドロフラン (10 ml) の混合物に塩化チオニル (1.4 g, 11.8 mmol) を室温で添加し、1時間攪拌した。減圧下濃縮した残渣をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解した。この溶液を実施例12,2-(2)で得られた 3-(3-アミノ-4-クロロフェニル)プロピオン酸メチル (1.0 g, 4.02 mmol)、トリエチルアミン (1.0 g, 10.1 mmol) 及びテトラヒドロフラン (20 ml) の混合物に添加した。室温で30分間攪拌した後、酢酸エチル (100 ml) で希釈した。これを 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、並びに飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)] にて精製することにより 3-[4-クロロ-3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]フェニル]プロピオン酸メチル (1.56 g, 2.18 mmol, 57%) を無色非晶状固体として得た。

$[\alpha]_{D}^{25,2} -148.7^\circ$ (c = 0.18, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3333 (NH), 1738, 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.952 (3H, s), 1.026 (3H, s), 2.024 (3H, s), 2.608 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.846 (1H, dd, J = 5.4, 14.2 Hz), 2.908 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.097 (1H, dd, J = 6.6, 14.2 Hz), 3.551 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.621 (3H, s), 3.661 (3H, s), 3.719 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.868 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.894 (3H, s), 4.405 (1H, dd, J = 5.4, 6.6 Hz), 4.590 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.309 (1H, s), 6.652 (1H, s), 6.94-7.39 (8H, m), 8.231 (1H, s). 元素分析値 ($\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$) 計

算値: C, 60.42; H, 5.63; N, 3.91. 実測値: C, 60.63; H, 5.80; N, 3.89.

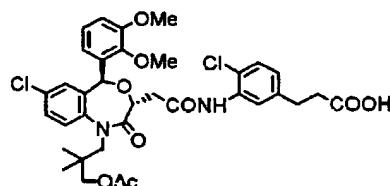
(4) 実施例12,2-(3)で得られた 3-[4-クロロ-3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニル]プロピオン酸メチル (1.4 g, 1.96 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.5 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合物を 60°C で 30 分間攪拌した。これを水 (50 ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノールへキサン (1:2) から再結晶して精製することにより 3-[4-クロロ-3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニル]プロピオン酸 (1.0 g, 1.52 mmol, 77%) を無色粉末として得た。

$[\alpha]_{D}^{25,2} -162.9^\circ$ (c = 0.28, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, NH, OH), 1711, 1660 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.654 (3H, s), 1.048 (3H, s), 2.630 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.847 (1H, dd, J = 5.0, 15.0 Hz), 2.912 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.110 (1H, dd, J = 5.4, 15.0 Hz), 3.161 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.395 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.597 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.606 (3H, s), 3.896 (3H, s), 4.421 (1H, dd, J = 5.0, 5.4 Hz), 4.486 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.205 (1H, s), 6.648 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.86-7.42 (7H, m), 8.18-8.24 (2H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl}_2$) 計算値: C, 60.09; H, 5.50; N, 4.25. 実測値: C, 60.48; H, 5.46; N, 4.04.

【0153】実施例123

3-[1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-4-クロロ-3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニル]プロピオン酸

【化134】



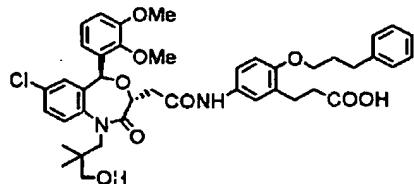
実施例12,2-(4)で得られた 3-[4-クロロ-3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニル]プロピオン酸 (0.2 g, 0.303 mmol)、リジン (0.11 g, 1.36 mmol) 及び酢酸エチル (3 ml)

の混合物に塩化アセチル (83 mg, 1.06 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、水 (3ml) をこの混合物に添加し、さらに室温で2時間攪拌した。有機層を分離し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮して 3-[4-クロロ-3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニル]プロピオン酸 (0.12 g, 0.171 mmol, 56%) を無色非結晶状固体として得た。
 $[\alpha]_D^{25} = -149.0^\circ$ (c = 0.35, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, NH), 1732, 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.952 (3H, s), 1.020 (3H, s), 2.022 (3H, s), 2.643 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.851 (1H, dd, J = 5.2, 14.2 Hz), 2.903 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.099 (1H, dd, J = 6.6, 14.2 Hz), 3.550 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.621 (3H, s), 3.719 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.868 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.892 (3H, s), 4.410 (1H, dd, J = 5.2, 6.6 Hz), 4.589 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.309 (1H, s), 6.656 (1H, s), 6.85-7.38 (7H, m), 8.23-8.28 (2H, m).

【0154】実施例124

3-[5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-(3-フェニルプロピルオキシ)フェニル]プロピオン酸

【化135】



(1) 2-ヒドロキシ-ニトロベンズアルデヒド (2 g, 12.0 mmol)、炭酸カリウム (2.5 g, 18.0 mmol)、1-ブロモ-3-フェニルプロパン (2.6 g, 13.2 mmol) 及び N,N -ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物を60°Cで一夜攪拌した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:3) から再結晶することにより2-(3-フェニルプロピルオキシ)-2-ニトロベンズアルデヒド (2.6 g, 9.11 mmol, 76%) を無色プリズム晶として得た。

融点72-73°C. IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1693 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.258 (2H, quintet, J = 7.4 Hz), 2.868 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.216 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.041 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.187-7.36 (5H, m), 8.398 (1H, dd, J = 2.6, 9.2 Hz), 8.704 (1H, d, J = 2.6

Hz), 10.406 (1H, s). 元素分析値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$) 計算値: C, 67.36; H, 5.30; N, 4.91. 実測値: C, 67.32; H, 5.15; N, 4.64.

(2) トリエチルホスホノ酢酸 (3.1 g, 8.83 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (25 ml) を実施例124-(1)で得られた 2-(3-フェニルプロピルオキシ)-2-ニトロベンズアルデヒド (2.4 g, 8.41 mmol)、水素化ナトリウム (0.21 g, 8.83 mmol) 及びテトラヒドロフラン (25 ml) の混合物に 0°C で添加した。室温で1時間攪拌した後、反応を 5% 硫酸水素カリウム水溶液でクエンチした。酢酸エチル (100ml) で希釈し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:2) から再結晶して精製することにより3-[2-(3-フェニルプロピルオキシ)-2-ニトロフェニル]-2-ブロベン酸エチル (2.43 g, 6.84 mmol, 81%) を無色プリズム晶として得た。

融点117-118°C. IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1712, 1699 (C=O), 1635 (C=C). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.361 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.172-2.31 (2H, m), 2.865 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.139 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.297 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.667 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.925 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.18-7.35 (5H, m), 7.972 (1H, d, J = 16.0 Hz), 8.208 (1H, dd, J = 2.6, 9.0 Hz), 8.426 (1H, d, J = 2.6 Hz). 元素分析値 ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$) 計算値: C, 67.59; H, 5.96; N, 3.94. 実測値: C, 67.55; H, 6.01; N, 3.82.

(3) 10% パラジウム炭素 (0.2 g) と 4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (2 ml) を、実施例124-(2)で得られた 3-[2-(3-フェニルプロピルオキシ)-5-ニトロフェニル]-2-ブロベン酸エチル (2.3 g, 6.47 mmol) のエタノール溶液 (50 ml) 添加し、室温で常圧接触還元に4時間付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテル-ヘキサン (1:1) にて洗浄することにより3-[5-アミノ-2-(3-フェニルプロピルオキシ)フェニル]-2-ブロビオン酸エチル塩酸塩 (2.1 g, 5.77 mmol, 89%) を無色粉末として得た。

融点82-96°C. IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, NH $_3^+$), 1732 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 0.75-0.95 (3H, m), 1.65-1.95 (2H, m), 2.24-2.78 (6H, m), 3.55-3.90 (4H, m), 6.90-7.08 (8H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{Cl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C, 65.37; H, 7.24; N, 3.81. 実測値: C, 65.27; H, 7.06; N, 3.89.

(4) 実施例1-(1)で得られた (3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1.0 g, 1.92 mmol)、 N,N -ジメチルホルムアミド (0.02 ml) 及びテトラヒドロフラン (10 ml) の混合物に塩化チオニル (0.7 g, 5.88 mmol) を室温で添加し、1時間攪拌した。減圧下濃縮した残渣をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解した。この溶液

を実施例124-(3)で得られた3-[5-アミノ-2-(3-フェニルプロピルオキシ)フェニル]-2-プロピオン酸エチル塩酸塩(0.73g、2.01 mmol)、トリエチルアミン(0.5 g、5.05 mmol)及びテトラヒドロフラン(10 ml)の混合物に添加した。室温で1時間攪拌した後、酢酸エチル(10 ml)で希釈した。これを1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、並びに飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー【展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル(1:1)】にて精製することにより3-[5-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-(3-フェニルプロピルオキシ)フェニル]プロピオン酸エチル(1.02 g、1.23 mmol、64%)を茶色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3329 (NH), 1732, 1680 (C=O). ¹H-NMR (CDCl_3) δ : 0.958 (3H, s), 1.024 (3H, s), 1.232 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.026 (3H, s), 2.05-2.18 (2H, m), 2.613 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.78-3.02 (6H, m), 3.536 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.619 (3H, s), 3.731 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.86-3.98 (3H, m), 3.892 (3H, s), 4.129 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.412 (1H, t, J = 6.6 Hz), 4.562 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.295 (1H, s), 6.48-7.35 (14H, m), 7.652 (1H, brs).

(5) 実施例124-(4)で得られた3-[5-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-(3-フェニルプロピルオキシ)フェニル]プロピオン酸エチル(0.9 g、1.09 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(2.5 ml)及びエタノール(9 ml)の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水(50 ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(100 ml)で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:1)から再結晶して精製することにより3-[5-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-(3-フェニルプロピルオキシ)フェニル]プロピオン酸(0.35 g、0.461 mmol、42%)を無色粉末として得た。

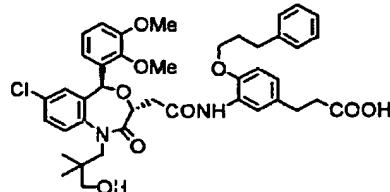
融点147-149°C. $[\alpha]_D^{2,2}$ -93.2° (c = 0.26, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, NH, OH), 1726, 1651 (C=O). ¹H-NMR (CDCl_3) δ : 0.663 (3H, s), 1.039 (3H, s), 2.07-2.18 (2H, m), 2.610 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.783.06 (6H, m), 3.148 (1H, d, J = 1.4 Hz), 3.407 (1H, d, J = 14.8 Hz), 3.597 (3H, s), 3.606 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.896 (3H, s), 3.938 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.44-4.51 (2H, m), 6.182 (1

H, s), 6.609 (1H, s), 6.69-7.42 (13H, m), 8.50-8.55 (1H, br).元素分析値 ($\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$ 0.5H₂O) 計算値: C, 65.66; H, 6.30; N, 3.65. 実測値: C, 65.29; H, 6.27; N, 3.62.

【0155】実施例125

3-[3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-(3-フェニルプロピルオキシ)フェニル]プロピオン酸

【化136】



(1) 4-ヒドロキシ-3-ニトロベンズアルデヒド(2 g、1.20 mmol)、炭酸カリウム(2.5 g、18.0 mmol)、1-プロモ-3-フェニルプロパン(2.6 g、13.2 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)の混合物を60°Cで一夜攪拌した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチル(100 ml)で抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:2)から再結晶することにより4-(3-フェニルプロピルオキシ)-3-ニトロベンズアルデヒド(2.54 g、8.90 mmol、74%)を無色プリズム晶として得た。

融点82.5°C. IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1697 (C=O). ¹H-NMR (CDCl_3) δ : 2.200 (2H, quintet, J = 7.5 Hz), 2.874 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.178 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.13-7.33 (5H, m), 8.094 (1H, dd, J = 2.2, 98.8 Hz), 8.350 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.931 (1H, s).元素分析値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$) 計算値: C, 67.36; H, 5.30; N, 4.91. 実測値: C, 67.30; H, 5.10; N, 4.72.

(2) トリエチルホスホノ酢酸(3.1 g、8.83 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(25 ml)を実施例125-(1)で得られた4-(3-フェニルプロピルオキシ)-3-ニトロベンズアルデヒド(2.4 g、8.41 mmol)、水素化ナトリウム(0.21 g、8.83 mmol)及びテトラヒドロフラン(25 ml)の混合物に0°Cで添加した。室温で1時間攪拌した後、反応を5% 硫酸水素ナトリウム水溶液でクエンチした。酢酸エチル(100 ml)で希釈し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:2)から再結晶して精製することにより3-[4-(3-フェニルプロピルオキシ)-3-ニトロフェニル]-2-プロパン酸エチル(2.2 g、6.25 mmol、75%)を無色プリズム晶として得た。

融点67-69°C. IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1712 (C=O), 1639

(C=C). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.339 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.10-2.24 (2H, m), 2.859 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.108 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.269 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.634 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 8.013 (1H, d, J = 2.2 Hz).元素分析値 ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$) 計算値: C, 67.59; H, 5.96; N, 3.94. 実測値: C, 67.61; H, 5.84; N, 3.73.

(3) 10% バラジウム炭素 (0.2 g) と4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (2 ml) を実施例125-(2)で得られた 3-[4-(3-フェニルプロピルオキシ)-3-ニトロフェニル]-2-プロペン酸エチル (2.1 g, 5.91 mmol) のエタノール溶液 (40 ml) 添加し、室温で常圧接触還元に4時間付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルへキサン (1:1) にて洗浄することにより3-[3-アミノ-4-(3-フェニルプロピルオキシ)フェニル]-2-プロペン酸エチル塩酸塩 (2.1 g, 5.77 mmol, 98%) を茶色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3200-2400 (br, NH_3^+), 1732 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.218 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.052.17 (2H, m), 2.469 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.732.81 (4H, m), 3.918 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.099 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.724 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.047.13 (6H, m), 7.473 (1H, s).

(4) 実施例1-(1)で得られた (3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-(3-フェニルプロピルオキシ)フェニル]-2-プロペン酸エチル塩酸塩 (2.2 g, 6.02 mmol)、トリエチルアミン (0.76 g, 7.53 mmol) 及びテトラヒドロフラン (15 ml) の混合物に塩化チオニル (1.1 g, 9.03 mmol) を室温で添加し、1時間攪拌した。減圧下濃縮した残渣をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解した。この溶液を実施例125-(3)で得られた 3-[3-アミノ-4-(3-フェニルプロピルオキシ)フェニル]-2-プロペン酸エチル塩酸塩 (2.2 g, 6.02 mmol)、トリエチルアミン (0.76 g, 7.53 mmol) 及びテトラヒドロフラン (15 ml) の混合物に添加した。室温で30分間攪拌した後、酢酸エチル (100ml) で希釈した。これを 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、並びに飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (3:2)] にて精製することにより3-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-(3-フェニルプロピルオキシ)フェニル]-2-プロペン酸エチル塩酸塩 (2.2 g, 6.02 mmol) を茶色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3414, 3346 (NH), 1732, 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.918 (3H, s), 0.984 (3H, s), 1.229 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.002 (3H, s), 2.05

-2.15 (2H, m), 2.575 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.74-2.91 (5H, m), 3.070 (1H, dd, J = 7.0, 13.8 Hz), 3.529 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.585 (3H, s), 3.693 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.820 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.878 (3H, s), 3.960 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.114 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.449 (1H, t, J = 7.0 Hz), 4.549 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.283 (1H, s), 6.622 (1H, s), 6.70-7.36 (12H, m), 8.162 (1H, brs), 8.211 (1H, d, J = 1.8 Hz),

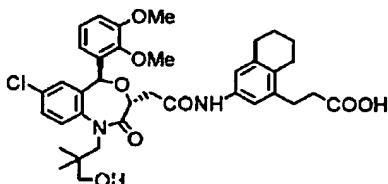
(5) 実施例125-(4)で得られた 3-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-(3-フェニルプロピルオキシ)フェニル]-2-プロペン酸エチル (1.4 g, 1.69 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.7ml) 及びエタノール (15ml) の混合物を60°C で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (100ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルへキサン (1:1) から再結晶して精製することにより3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-(3-フェニルプロピルオキシ)フェニル]-2-プロペン酸 (1.0 g, 1.32 mmol, 78%) を無色粉末として得た。

融点162-165°C. $[\alpha]_D^{22}$ 153.2° (c = 0.30, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, NH, OH), 1709, 1658 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.637 (3H, s), 1.029 (3H, s), 2.02-2.15 (2H, m), 2.620 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.72-2.90 (5H, m), 3.079 (1H, dd, J = 7.0, 14.4 Hz), 3.150 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.380 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.580 (3H, s), 3.626 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.879 (3H, s), 3.92-3.99 (2H, m), 4.44-4.51 (2H, m), 6.181 (1H, s), 6.604 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.70-7.36 (12H, m), 8.100 (1H, s), 8.184 (1H, d, J = 1.8 Hz).元素分析値 ($\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$ 0.5H₂O) 計算値: C, 65.66; H, 6.30; N, 3.65. 実測値: C, 65.84; H, 6.11; N, 3.60.

【0156】実施例126

3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル]プロピオン酸

【化137】



(1) 3-ニトロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフト酸(1 g、4.52 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に室温でカルボニルジイミダゾール(0.86 g、5.32 mmol)を添加した。室温で6時間搅拌した後、マロン酸モノエチルエスチルのマグネシウム塩(0.76 g、2.66 mmol)を添加した。この混合物を1時間60°Cで搅拌した後、反応液を酢酸エチル(100 ml)で希釈し、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル(1:1)]にて精製することにより3-(3-ニトロ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-2-プロペニ酸エチル(0.26 g、0.944 mmol、quant)を無色粉末として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1741, 1697 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.258 (3/5 \times 3H, t, J = 7.2 Hz), 1.346 (2/5 \times 3H, t, J = 7.2 Hz), 1.79-1.86 (4H, m), 2.85-3.07 (4H, m), 3.965 (3/5 \times 2H, s), 4.201 (3/5 \times 2H, q, J = 7.2 Hz), 4.287 (2/5 \times 2H, q, J = 7.2 Hz), 5.298 (2/5 \times 1H, s), 8.03-8.24 (2H, m).

(2) 実施例126-(1)で得られた3-(3-ニトロ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-3-オキソプロピオン酸エチル(0.38 g、1.30 mmol)のメタノール(6 ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(98 mg、2.59 mmol)を-20°Cで添加した。-20°Cで30分間搅拌した後、1N 塩酸(3 ml)を添加した。この混合物を酢酸エチル(300 ml)で希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル(3:1)]にて精製することにより3-(3-ニトロ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル(0.27 g、0.921 mmol、71%)を無色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (br, OH), 1732 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.302 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.751.95 (4H, m), 2.58-2.75 (3H, m), 2.85-2.96 (3H, m), 3.484 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.234 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.34-5.40 (1H, m), 7.883 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.239 (1H, d, J = 2.2 Hz).

(3) 実施例126-(2)で得られた3-(3-ニトロ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル(0.27 g、0.921 mmol)、トリエチルアミン(0.11 g、1.11 mmol)、塩化メタンスルホニル(0.12 g、1.01 mmol)及び酢酸エチル(5 ml)の混合物を3

0分間0°Cで搅拌した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.17 g、1.11 mmol)を添加し、この混合物を30分間0°Cで搅拌した。この混合物を酢酸エチル(50 ml)で希釈し、1N 塩酸(3 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル(10:1)]にて精製することにより3-(3-ニトロ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-2-プロペニ酸エチル(0.26 g、0.944 mmol、quant)を無色粉末として得た。

融点95-96°C. IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1714 (C=O), 1635 (C=C). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.353 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.751.95 (4H, m), 2.890 (4H, t, J = 6.2 Hz), 4.289 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.445 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.932 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.953 (1H, t, J = 2.2 Hz), 8.182 (1H, d, J = 2.2 Hz).

(4) 実施例126-(3)で得られた3-(3-ニトロ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-2-プロペニ酸エチル(0.26 g、0.944 mmol)の酢酸エチル(10 ml)溶液に10% パラジウム炭素(0.1 g)添加した。この懸濁液を2時間室温で常圧接触還元に付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮して3-(3-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)プロピオン酸エチル(0.19 g、0.768 mmol、81%)を無色油状物として得た。IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3435, 3366 (br, NH₂), 1732 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.260 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.66-1.85 (4H, m), 2.492.86 (8H, m), 3.4-3.5 (2H, b r), 4.146 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.323 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.382 (1H, d, J = 2.2 Hz).

(5) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(0.36 g、0.698 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(0.01 ml)のテトラヒドロフラン溶液(5 ml)に塩化チオニル(0.25 g、2.09 mmol)を室温で添加した。1時間搅拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(5 ml)に溶解し、実施例126-(4)で得られた3-(3-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)プロピオン酸エチル(0.19 g、0.768 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.10 g、0.838 mmol)及びテトラヒドロフラン(5 ml)の混合物に添加した。これを30分間室温で搅拌した後、酢酸エチル(50 ml)で希釈した。これを1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル(3:2)]にて精製することにより3-[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-

4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル]プロピオニ酸エチル(0.23 g, 0.307 mmol, 44%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{25} -123.8^\circ$ (c = 0.21, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3331 (NH), 1738, 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.956 (3H, s), 1.024 (3H, s), 1.258 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.72-1.84 (4H, m), 2.028 (3H, s), 2.50-3.03 (10H, m), 3.532 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.617 (3H, s), 3.729 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.868 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.894 (3H, s), 6.292 (1H, s), 6.637 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.96-7.37 (7H, m), 7.671 (1H, brs). 元素分析値 ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl}$) 計算値: C, 65.72; H, 6.59; N, 3.74. 実測値: C, 65.39; H, 6.65; N, 3.64.

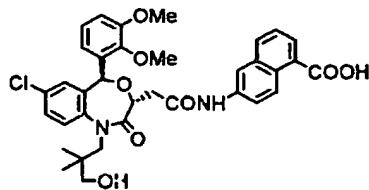
(6) 実施例126-(5)で得られた 3-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル]プロピオニ酸エチル(0.15 g, 0.200 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(1ml)及びエタノール(3ml)の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水(50ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(50ml)で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルへキサン(1:2)から再結晶して精製することにより3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル]プロピオニ酸(0.11 g, 0.160 mmol, 80%)を無色針状晶として得た。

融点160-162°C. $[\alpha]_D^{25} -124.3^\circ$ (c = 0.14, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH), 1714, 1657 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.654 (3H, s), 1.048 (3H, s), 0.70-1.95 (4H, m), 2.56-3.04 (10H, m), 3.188 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.384 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.610 (3H, s), 3.626 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.892 (3H, s), 4.39-4.51 (2H, m), 6.174 (1H, s), 6.622 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.97-7.40 (7H, m), 7.823 (1H, brs). 元素分析値 ($\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl H}_2\text{O}$) 計算値: C, 63.74; H, 6.51; N, 4.02. 実測値: C, 63.78; H, 6.47; N, 3.92.

【0157】実施例127

6-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1-ナフトエ酸

【化138】



(1) 10% パラジウム炭素(0.1 g)を、6-ニトロ-1-ナフトエ酸エチル(1.0 g, 4.08 mmol)の酢酸エチル溶液(20 ml)添加し、室温で常圧で接触還元に3時間付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル(50 ml)に溶解し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液(1.5 ml)を添加し、減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルへキサン(1:1)にて洗浄することにより6-アミノ-1-ナフトエ酸エチル塩酸塩(0.82 g, 3.26 mmol, 80%)を無色粉末として得た。

融点244-245°C (dec). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3300-2400 (br, NH_3^+), 1712 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.451 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.474 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.599 (1H, dd, J = 2.2, 9.2 Hz), 7.691 (1H, m), 8.006 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.183 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.293 (1H, d, J = 7.2 Hz), 9.089 (1H, d, J = 9.2 Hz). 元素分析値 ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{HCl}$) 計算値: C, 62.03; H, 5.61; N, 5.56. 実測値: C, 61.91; H, 5.63; N, 5.75.

(2) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(1.0 g, 1.92 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(0.02 ml)及びテトラヒドロフラン(10 ml)の混合物に塩化チオニル(0.7 g, 5.88 mmol)を室温で添加し、1時間攪拌した。減圧下濃縮した残渣をテトラヒドロフラン(10 ml)に溶解した。この溶液を実施例127-(1)で得られた6-アミノ-1-ナフトエ酸エチル塩酸塩(0.53 g, 2.11 mmol)、トリエチルアミン(0.48 g, 4.80 mmol)及びテトラヒドロフラン(10 ml)の混合物に添加した。室温で1時間攪拌した後、酢酸エチル(100ml)で希釈した。これを1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、並びに飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー【展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル(3:2)】にて精製することにより6-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1-ナフトエ酸エチル(0.17 g, 0.237 mmol, 11%)を無色非結晶状固体として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3331 (NH), 1714, 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.967 (3H, s), 1.029 (3H, s), 1.460 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.026 (3H, s), 2.900 (1H, dd, J = 5.8, 13.8 Hz), 3.061 (1H, dd, J = 7.0, 13.8 Hz), 3.547 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.626 (3H,

s), 3.738 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.882 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.896 (3H, s), 4.355 (1H, dd, $J = 5.8, 7.0$ Hz), 4.468 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.584 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 6.326 (1H, s), 6.655 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.96-7.50 (7H, m), 7.951 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.09-8.12 (2H, m), 8.365 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.82 (1H, d, $J = 9.2$ Hz).

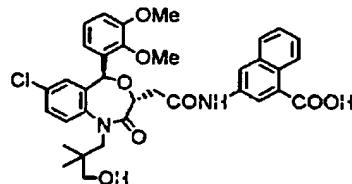
(3) 実施例127-(2)で得られた 6-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]-1-ナフトエ酸エチル(0.17 g, 0.237 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)及びエタノール(3ml)の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水(50ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(100ml)で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：酢酸エチル-メタノール(10:1)〕にて精製することにより6-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]-1-ナフトエ酸(50 mg, 0.0790 mmol, 33%)を無色非晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{25} -98.7^\circ$ ($c = 0.14$, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH, NH), 1658 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.672 (3H, s), 1.058 (3H, s), 2.925 (1H, dd, $J = 5.8, 14.0$ Hz), 3.092 (1H, dd, $J = 7.4, 14.0$ Hz), 3.200 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 3.403 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 3.619 (3H, s), 3.641 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 3.886 (3H, s), 4.47-4.55 (2H, m), 6.229 (1H, s), 6.641 (1H, s), 6.96-7.53 (7H, m), 8.004 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.04-8.12 (1H, m), 8.266 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.388 (1H, s), 9.001 (1H, d, $J = 9.2$ Hz).

【O 158】実施例128

3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]-1-ナフトエ酸

【化139】



(1) 10% パラジウム炭素(0.1 g)を、3-ニトロ-1-ナフトエ酸エチル(1.0 g, 4.08 mmol)の酢酸エチル溶液(20 ml)に添加し、室温で常圧接触還元に3時間付した。

触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル(50 ml)に溶解し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液(1.5 ml)を添加し、減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテル-ヘキサン(1:1)にて洗浄することにより3-アミノ-1-ナフトエ酸エチル塩酸塩(0.85 g, 3.38 mmol, 83%)を無色粉末として得た。

融点185-190°C. IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, NH₃⁺), 1716, 1705 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.467 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.508 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.65-7.77 (2H, m), 8.02-8.15 (3H, m), 8.89-8.92 (1H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{HCl}$) 計算値: C, 62.03; H, 5.61; N, 5.56. 実測値: C, 62.19; H, 5.70; N, 5.61.

(2) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(1.0 g, 1.92 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(0.02 ml)及びテトラヒドロフラン(10 ml)の混合物に塩化チオニル(0.7 g, 5.88 mmol)を室温で添加し、1時間攪拌した。減圧下濃縮した残渣をテトラヒドロフラン(10 ml)に溶解した。この溶液を実施例128-(1)で得られた3-アミノ-1-ナフトエ酸エチル塩酸塩(0.53 g, 2.11 mmol)、トリエチルアミン(0.48 g, 4.80 mmol)及びテトラヒドロフラン(10 ml)の混合物に添加した。室温で30分間攪拌した後、酢酸エチル(100ml)で希釈した。これを1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、並びに飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル(3:2)〕にて精製することにより3-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]-1-ナフトエ酸エチル(0.77 g, 1.07 mmol, 56%)を無色非晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{25} -91.9^\circ$ ($c = 0.16$, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3327 (NH), 1714, 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.967 (3H, s), 1.029 (3H, s), 1.452 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.022 (3H, s), 2.908 (1H, dd, $J = 5.8, 14.4$ Hz), 3.060 (1H, dd, $J = 7.2, 14.4$ Hz), 3.549 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 3.624 (3H, s), 3.738 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.880 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.890 (3H, s), 4.352 (1H, dd, $J = 5.8, 7.2$ Hz), 4.470 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.584 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 6.328 (1H, s), 6.655 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.96-7.55 (7H, m), 7.79-7.83 (1H, m), 8.085 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.10-8.15 (1H, br), 8.451 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.78-8.83 (1H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C, 64.50; H, 5.83; N, 3.86. 実測値: C, 64.67; H, 5.87; N, 3.63.

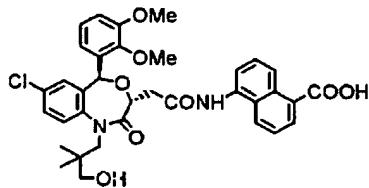
(3) 実施例128-(2)で得られた 3-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1-ナフトト工酸エチル(0.67 g、0.934 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(2ml)及びエタノール(10ml)の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水(50ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(100ml)で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー【酢酸エチル-メタノール(10:1)】にて精製することにより3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1-ナフトト工酸(0.49 g、0.774 mmol、83%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{25} 77.2^\circ$ (c = 0.33, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH, NH), 1657 (C=O). 1H -NMR (CD_3OD) δ : 0.882 (3H, s), 0.970 (3H, s), 2.992 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.217 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.443 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.590 (3H, s), 3.691 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.876 (3H, s), 4.43-4.58 (2H, m), 6.240 (1H, s), 6.552 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.07-7.20 (4H, m), 7.48-7.66 (4H, m), 7.81-7.86 (1H, m), 8.284 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.372 (1H, s), 8.80-8.86 (1H, m).

【O 1 5 9】実施例129

5-[[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1-ナフトト工酸

【化140】



(1) 10% パラジウム炭素(0.1 g)を5-ニトロ-1-ナフト工酸エチル(1 g、4.08mmol)の酢酸エチル溶液(20 ml)に添加し、室温で一夜常圧接触還元に付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル(50 ml)に溶解し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液(1.5 ml)を添加し、減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテル-ヘキサン(1:1)にて洗浄することにより5-アミノ-1-ナフト工酸エチル塩酸塩(0.9 g、3.58 mmol、88%)を無色粉末として得た。

融点220-231°C (dec). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3300-2400 (br, NH₃⁺), 1709 (C=O). 1H -NMR (CD_3OD) δ : 1.456

(3H, t, J = 7.0 Hz), 4.487 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.66-7.85 (3H, m), 8.21-8.33 (2H, m), 8.93-9.02 (1H, m). 元素分析値 ($C_{13}H_{13}NO_2 \cdot HCl$) 計算値: C, 62.03; H, 5.61; N, 5.56. 実測値: C, 61.90; H, 5.59; N, 5.62.

(2) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(1 g、1.92 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(5ml)にトリエチルアミン(0.20 g、2.02 mmol)を室温で添加した。氷冷し、窒素気流下、クロロギ酸イソブチル(0.31 g、2.30 mmol)を10分かけて滴下し、そのまま氷冷下30分間攪拌した。実施例129-(1)で得られた5-アミノ-1-ナフト工酸エチル塩酸塩(0.53 g、2.11 mmol)を添加し、ビリジン(0.24 g、3.07 mmol)を滴下した。室温に昇温し、1時間攪拌後、反応液に水(50 ml)と1N 塩酸(3.5 ml)を添加し、酢酸エチル(50ml)で2回抽出した。全有機層を5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー【展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(1:1)】で精製することにより5-[[2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1-ナフト工酸エチル(1.03 g、1.44 mmol、75%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{25} 156.3^\circ$ (c = 0.17, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3258 (NH), 1714, 1678 (C=O). 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.974 (3H, s), 1.040 (3H, s), 1.460 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.031 (3H, s), 2.976 (1H, dd, J = 5.2, 14.0 Hz), 3.187 (1H, dd, J = 7.8, 14.0 Hz), 3.554 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.615 (3H, s), 3.733 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.895 (3H, s), 3.899 (1H, d, J = 1.0 Hz), 4.42-4.53 (3H, m), 4.602 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.346 (1H, s), 6.671 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.96-7.62 (7H, m), 7.927 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.143 (2H, d, J = 7.4 Hz), 8.403 (1H, s), 8.716 (1H, d, J = 8.8 Hz). 元素分析値 ($C_{39}H_{41}NO_9Cl$) 計算値: C, 65.31; H, 5.76; N, 3.91. 実測値: C, 65.04; H, 5.81; N, 3.68.

(3) 実施例129-(2)で得られた 5-[[2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1-ナフト工酸エチル(0.92 g、1.28 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(5ml)及びエタノール(10ml)の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水(50ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(100ml)で抽出した。これ

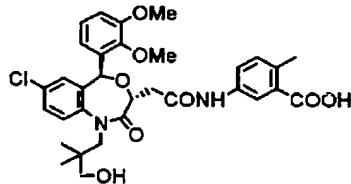
を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:1)から再結晶して精製することにより5-[[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1-ナフトエ酸(0.67g、1.04 mmol、81%)を無色粉末として得た。

融点171-174°C. $[\alpha]_D^{20, 2} -158.5^\circ$ (c = 0.29, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3500-2400 (br, COOH, OH, NH), 1684, 1653 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.884 (3H, s), 0.958 (3H, s), 3.096 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.236 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.464 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.604 (3H, s), 3.700 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.894 (3H, s), 4.473 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.536 (1H, t, J = 6.6 Hz), 6.278 (1H, s), 6.552 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.11-7.25 (3H, m), 7.43-7.62 (5H, m), 8.19-8.26 (2H, m), 8.81-8.86 (1H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$) 計算値: C, 64.07; H, 5.53; N, 4.27. 実測値: C, 63.98; H, 5.52; N, 4.01.

【0160】実施例130

5-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチル安息香酸

【化141】



(1) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(1 g、1.92 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(5ml)にトリエチルアミン(0.20 g、2.02 mmol)を室温で添加した。冰冷し、窒素気流下、クロロギ酸イソブチル(0.31 g、2.30 mmol)を10分かけて滴下し、そのまま冰冷下30分間攪拌した。5-アミノ-2-メチル安息香酸メチル塩酸塩(0.36 g、2.11 mmol)を添加し、ビリジン(0.24 g、3.07 mmol)を滴下した。室温に昇温し、1時間攪拌後、反応液に水(50 ml)と1N 塩酸(3.5 ml)を添加し、酢酸エチル(50ml)で2回抽出した。全有機層を5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[展開溶媒: 酢酸エチル-メタノール(10:1)]にて精製することにより5-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチル安息香酸(0.24 g、0.393 mmol、33%)を無色非結晶状固体として得た。

ロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチル安息香酸メチル(0.95 g、1.42 mmol、74%)を無色非結晶状固体として得た。
 $[\alpha]_D^{20, 2} -115.8^\circ$ (c = 0.15, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3319 (NH), 1728, 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.956 (3H, s), 1.022 (3H, s), 2.022 (3H, s), 2.546 (3H, s), 2.830 (1H, dd, J = 6.0, 14.0 Hz), 2.992 (1H, dd, J = 7.4, 14.0 Hz), 3.870 (1H, d, J = 1.0 Hz), 3.619 (3H, s), 3.731 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.870 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.879 (3H, s), 3.894 (3H, s), 4.418 (1H, dd, J = 6.0, 7.4 Hz), 4.562 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.302 (1H, s), 6.644 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.96-7.38 (6H, m), 7.619 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.86-7.94 (1H, br), 7.970 (1H, d, J = 2.4 Hz). 元素分析値 ($\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$) 計算値: C, 63.01; H, 5.89; N, 4.20. 実測値: C, 63.09; H, 6.01; N, 4.05.

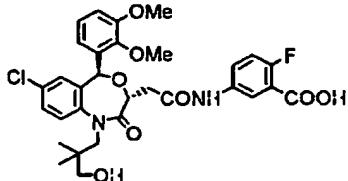
(2) 実施例130-(1)で得られた5-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチル安息香酸メチル(0.8 g、1.20 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(3ml)及びエタノール(8ml)の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水(50ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(100ml)で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[展開溶媒: 酢酸エチル-メタノール(10:1)]にて精製することにより5-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-メチル安息香酸(0.24 g、0.393 mmol、33%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{20, 2} -136.0^\circ$ (c = 0.29, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH, NH), 1660 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.654 (3H, s), 1.048 (3H, s), 2.571 (3H, s), 2.862 (1H, dd, J = 6.0, 14.4 Hz), 3.046 (1H, dd, J = 7.4, 14.4 Hz), 3.196 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.388 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.606 (3H, s), 3.634 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.879 (3H, s), 4.45-4.52 (2H, m), 6.194 (1H, s), 6.617 (1H, s), 6.95-7.34 (6H, m), 7.765 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 8.000 (1H, s), 8.06-8.18 (1H, br). 元素分析値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C, 61.98; H, 5.85; N, 4.52. 実測値: C, 62.18; H, 6.20; N, 4.19.

【0161】実施例131

5-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,

3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-フルオロ安息香酸
【化142】



(1) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(1 g、1.92 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(5ml)にトリエチルアミン(0.20 g、2.02 mmol)を室温で添加した。氷冷し、窒素気流下、クロロギ酸イソブチル(0.31 g、2.30 mmol)を10分かけて滴下し、そのまま氷冷下30分間攪拌した。5-アミノ-2-フルオロ安息香酸塩酸塩(0.36 g、2.11 mmol)を添加し、ピリジン(0.24 g、3.07 mmol)を滴下した。室温に昇温し、1時間攪拌後、反応液に水(50 ml)と1N 塩酸(4 ml)を添加し、酢酸エチル(50ml)で2回抽出した。全有機層を5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル(1:1)]で精製することにより5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-フルオロ安息香酸メチル(1.04 g、1.55 mmol、81%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{25} -129.2^\circ$ (c = 0.32, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3335 (NH), 1732, 1674 (C=O). ¹H-NMR (¹³CDCl₃) δ: 0.962 (3H, s), 1.018 (3H, s), 2.018 (3H, s), 2.844 (1H, dd, J = 5.8, 14.6 Hz), 2.999 (1H, dd, J = 7.2, 14.6 Hz), 3.546 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.619 (3H, s), 3.736 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.875 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.894 (3H, s), 3.925 (3H, s), 4.414 (1H, dd, J = 5.8, 7.2 Hz), 4.567 (1H, d, J = 14.0 Hz), 6.306 (1H, s), 6.653 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.96-7.39 (6H, m), 7.75-7.83 (1H, m), 7.9734 (1H, dd, J = 2.6, 6.2 Hz), 8.06-8.16 (1H, br). 元素分析値 (C₃₄H₃₆N₂O₉ClF) 計算値: C, 60.85; H, 5.41; N, 4.17. 実測値: C, 60.68; H, 5.55; N, 3.99.

(2) 実施例131-(1)で得られた5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-フルオロ安息香酸メチル(0.8 g、1.19 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(3ml)及びエタノール(8ml)の混合

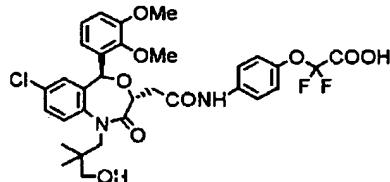
物を60°Cで30分間攪拌した。これを水(50ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(100ml)で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノール-ヘキサン(1:3)から再結晶して精製することにより5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-フルオロ安息香酸(0.46 g、0.748 mmol、63%)を無色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{25} -147.1^\circ$ (c = 0.14, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3400-2400 (br, OOH, OH, NH), 1685, 1655 (C=O). ¹H-NMR (¹³CDCl₃) δ: 0.685 (3H, s), 1.027 (3H, s), 2.876 (1H, dd, J = 6.2, 14.6 Hz), 3.030 (1H, d, d, J = 7.4, 14.6 Hz), 3.138 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.448 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.572 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.588 (3H, s), 3.896 (3H, s), 4.43-4.54 (2H, m), 6.183 (1H, s), 6.608 (1H, s), 6.96-7.43 (6H, m), 7.84-7.94 (1H, m), 8.045 (1H, dd, J = 2.6, 6.2 Hz), 9.694 (1H, s). 元素分析値 (C₃₁H₃₂N₂O₈ClF) 計算値: C, 60.54; H, 5.24; N, 4.55. 実測値: C, 60.52; H, 5.39; N, 4.32.

【0162】実施例132

2-[4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニルオキシ]-2,2-ジフルオロ酢酸

【化143】



(1) 4-ニトロフェノール(1 g、7.19 mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(1.3 g、8.63 mmol)、プロモジフルオロ酢酸エチル(1.75 g、8.63 mmol)及びテトラヒドロフラン(10 ml)の混合物を60°Cで1時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチル(100 ml)で抽出した。抽出液を1N水酸化ナトリウム水溶液、5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル(10:1)]にて精製することにより2,2-ジフルオロ-2-(4-ニトロフェニルオキシ)酢酸エチル(0.86 g、3.29 mmol、46%)を無色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 1778 (C=O). ¹H-NMR (¹³CDCl₃) δ: 1.397 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.426 (2H, q, J = 7.0 Hz)

z), 7.380 (2H, d, J = 9.2 Hz), 8.279 (2H, d, J = 9.2 Hz).

(2) 10% パラジウム炭素 (0.2 g) と 4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1 ml) を、実施例132-(1)で得られた 2,2-ジフルオロ-2-(4-ニトロフェニルオキシ)酢酸エチル (0.86 g, 3.29 mmol) のエタノール溶液 (20 ml) に添加し、室温で常圧接触還元に2時間付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をヘキサンにて洗浄することにより 2-(4-アミノフェニルオキシ)-2,2-ジフルオロ酢酸エチル塩酸塩 (0.73 g, 2.73 mmol, 83%) を無色粉末として得た。

融点 193-199°C (dec). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3200, 2400 (br, NH_3^+), 1774 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.335 (3H, t, J = 7.4 Hz), 4.386 (2H, q, J = 7.4 Hz), 7.28-7.51 (4H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{F}_2 \text{HCl}$) 計算値: C, 44.87; H, 4.52; N, 5.23. 実測値: C, 44.49; H, 4.30; N, 5.32.

(3) 実施例1-(1)で得られた (3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1 g, 1.92 mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド溶液 (5ml) にトリエチルアミン (0.20 g, 2.02 mmol) を室温で添加した。氷冷し、窒素気流下、クロロギ酸イソブチル (0.31 g, 2.30 mmol) を10分かけて滴下し、そのまま氷冷下30分間攪拌した。実施例132-(2)で得られた 2-(4-アミノフェニルオキシ)-2,2-ジフルオロ酢酸エチル塩酸塩 (0.56 g, 2.11 mmol) を添加し、ピリジン (0.24 g, 3.07 mmol) を滴下した。室温に昇温し、1時間攪拌後、反応液に水 (50 ml) と 1N 塩酸 (4 ml) を添加し、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。全有機層を 5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (3:2)] で精製することにより 2-[4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニルオキシ]-2,2-ジフルオロ酢酸エチル (1.1 g, 1.50 mmol, 78%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_{D}^{2,2}-117.4^{\circ}$ (c = 0.12, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3341 (NH), 1778, 1738, 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.956 (3H, s), 1.016 (3H, s), 1.375 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.018 (3H, s), 2.825 (1H, dd, J = 5.4, 13.8 Hz), 2.995 (1H, dd, J = 7.6, 13.8 Hz), 3.535 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.615 (3H, s), 3.728 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.873 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.892 (3H, s), 4.33-4.40 (3H, m), 4.555 (1H, d, J = 14.0 Hz), 6.297 (1H, s), 6.644 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.96-7.52 (9H, m), 7.996 (1H, brs). 元素分析値 (C_{36}

$\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{ClF}_2$) 計算値: C, 58.98; H, 5.36; N, 3.82. 実測値: C, 59.04; H, 5.48; N, 3.81.

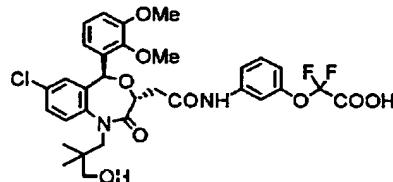
(4) 実施例132-(3)で得られた 2-[4-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニルオキシ]-2,2-ジフルオロ酢酸エチル (1 g, 1.36 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3ml) 及びエタノール (10ml) の混合物を 60°C で 30 分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (100ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:1) から再結晶して精製することにより 2-[4-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニルオキシ]-2,2-ジフルオロ酢酸 (0.63 g, 0.950 mmol, 70%) を無色粉末として得た。

融点 149-150°C. $[\alpha]_D^{2,2}-123.6^{\circ}$ (c = 0.21, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH, NH), 1768, 1653 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.650 (3H, s), 1.037 (3H, s), 2.848 (1H, dd, J = 5.8, 13.8 Hz), 3.007 (1H, dd, J = 7.8, 13.8 Hz), 3.245 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.391 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.591 (3H, s), 3.626 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.885 (3H, s), 4.39-4.46 (2H, m), 6.156 (1H, s), 6.626 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.96-7.51 (9H, m), 8.16-8.24 (1H, br). 元素分析値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_9\text{ClF}_2 \text{0.3AcOEt H}_2\text{O}$) 計算値: C, 56.36; H, 5.33; N, 3.96. 実測値: C, 56.72; H, 5.45; N, 3.97.

【0163】実施例133

2-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニルオキシ]-2,2-ジフルオロ酢酸

【化144】



(1) 3-ニトロフェノール (1 g, 7.19 mmol)、1,8-ジアゼビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (1.3 g, 8.63 mmol)、プロモジフルオロ酢酸エチル (1.75 g, 8.63 mmol) 及びテトラヒドロフラン (10 ml) の混合物を 60°C で 1 時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。抽出液を 1N 水酸化ナトリウム

水溶液、5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(10:1)〕にて精製することにより2,2-ジフルオロ-2-(3-ニトロフェニルオキシ)酢酸エチル(1.2 g、4.59 mmol、64%)を無色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1778 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.408 (3H, t, J = 7.4 Hz), 4.434 (2H, q, J = 7.4 Hz), 7.58-7.60 (2H, m), 8.12-8.19 (2H, m).

(2) 10% バラジウム炭素(0.2 g)を、実施例133-(1)で得られた2,2-ジフルオロ-2-(4-ニトロフェニルオキシ)酢酸エチル(1.2 g、4.59 mmol)の酢酸エチル溶液(20 ml)に添加し、室温で常圧接触還元に2時間付した。触媒をろ過して除き、ろ液に4N 塩化水素酢酸エチル溶液(2 ml)を添加し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:1)にて洗浄することにより2-(3-アミノフェニルオキシ)-2,2-ジフルオロ酢酸エチル塩酸塩(1.1 g、4.11 mmol、90%)を無色粉末として得た。

融点 176-179°C (dec). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3200-2400 (br, NH_3^+), 1770 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.335 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.391 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.31-7.38 (3H, m), 7.57-7.66 (1H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{F}_2\text{HCl}$) 計算値: C, 44.87; H, 4.52; N, 5.23. 実測値: C, 44.68; H, 4.55; N, 5.43.

(3) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル)アセチルアミノ)フェニルオキシ-2,2-ジフルオロ酢酸エチル塩酸塩(0.56 g、2.11 mmol)を添加し、ビリジン(0.24 g、3.07 mmol)を滴下した。室温に昇温し、1時間攪拌後、反応液に水(50 ml)と1N 塩酸(4 ml)を添加し、酢酸エチル(50 ml)で2回抽出した。全有機層を5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(3:2)〕で精製することにより2-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ)フェニルオキシ-2,2-ジフルオロ酢酸エチル(0.27 g、0.407 mmol、33%)を無色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{25, 25} -101.1^\circ$ (c = 0.11, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3325 (NH), 1776, 1738, 1680 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 0.958 (3H, s), 1.020 (3H, s), 1.368 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.018 (3H, s), 2.828 (1H, dd, J = 5.6, 14.0 Hz), 3.003 (1H, dd, J = 7.4, 14.0 Hz), 3.541 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.617 (3H, s), 3.731 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.872 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.892 (3H, s), 4.33-4.44 (3H, m), 4.563 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.299 (1H, s), 6.650 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.96-7.51 (9H, m), 8.049 (1H, brs). 元素分析値 ($\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_1\text{ClF}_2$) 計算値: C, 58.98; H, 5.36; N, 3.82. 実測値: C, 58.80; H, 5.46; N, 3.69.

(4) 実施例133-(3)で得られた2-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ)フェニルオキシ-2,2-ジフルオロ酢酸エチル(0.9 g、1.23 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(3ml)及びエタノール(9ml)の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水(50ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(100ml)で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:1)から再結晶して精製することにより2-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ)フェニルオキシ-2,2-ジフルオロ酢酸(0.27 g、0.407 mmol、33%)を無色粉末として得た。

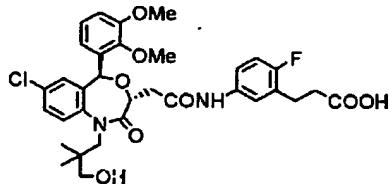
融点 119-121°C. $[\alpha]_D^{25, 25} -120.9^\circ$ (c = 0.17, MeOH).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH, NH), 1770, 1651 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.657 (3H, s), 1.044 (3H, s), 2.845 (1H, dd, J = 4.8, 14.8 Hz), 3.015 (1H, dd, J = 7.2, 14.8 Hz), 3.270 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.409 (1H, d, J = 14.6 Hz), 3.593 (3H, s), 3.624 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.886 (3H, s), 4.39-4.46 (2H, m), 6.150 (1H, s), 6.637 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.96-7.46 (9H, m), 8.341 (1H, brs). 元素分析値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_9\text{ClF}_2\text{AcOEt H}_2\text{O}$) 計算値: C, 56.21; H, 5.63; N, 3.64. 実測値: C, 55.96; H, 5.56; N, 3.72.

【0164】実施例134

3-[5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ)-2-フルオロフェニル]プロピオン酸

【化145】



(1) 2-クロロ-5-ニトロケイ皮酸 (2 g, 8.79 mmol)、炭酸カリウム (1.5 g, 10.5 mmol)、ヨードメタン (1.4 g, 9.67 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物を室温で3時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルへキサン (1:3) から再結晶することにより3-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)-2-プロベン酸メチル (1.4 g, 5.79 mmol, 66%) を淡黄色針状晶として得た。
融点 165-166°C. IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1714 (C=O), 1606 (C=C). 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.861 (3H, s), 6.586 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.619 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.057 (1H, d, J = 16.0 Hz), 8.171 (1H, dd, J = 3.0, 8.8 Hz), 8.489 (1H, d, J = 3.0 Hz). 元素分析値 ($C_{10}H_8NO_4Cl$) 計算値: C, 49.71; H, 3.34; N, 5.80. 実測値: C, 49.66; H, 3.18; N, 5.81.

(2) 実施例134-(1)で得られた3-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)-2-プロベン酸メチル (1.3 g, 5.38 mmol)、フッ化カリウム (0.75 g, 12.9 mmol) 並びにジメチルスルホキシド (6 ml) の混合物を130°Cで10時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (100 ml) で希釈し、水、1N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (10:1)]、次いで酢酸エチル-ヘキサン (1:2) から再結晶にて精製することにより3-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)-2-プロベン酸メチル (0.65 g, 2.89 mmol, 54%) を無色針状晶として得た。
融点 134-135°C. IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1720 (C=O), 1645, 1622 (C=C). 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.852 (3H, s), 6.668 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.289 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.808 (1H, d, J = 16.6 Hz), 8.264 (1H, ddd, J = 2.8, 4.2, 9.2 Hz), 8.476 (1H, dd, J = 2.8, 6.2 Hz). 元素分析値 ($C_{10}H_8NO_4F$) 計算値: C, 53.34; H, 3.58; N, 6.22. 実測値: C, 53.18; H, 3.43; N, 6.25.

(3) 10% パラジウム炭素 (0.1 g) を、実施例134-(2)で得られた3-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)-2-プロベン酸メチル (0.5 g, 2.22 mmol) の酢酸エチル溶液 (10 ml) に添加し、室温で常圧接触還元に4時間付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (50 ml) に溶解し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1 ml) を添加し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチ

ル-ヘキサン (1:1) にて洗浄することにより3-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)プロピオン酸メチル塩酸塩 (0.5 g, 2.14 mmol, 96%) を無色粉末として得た。
融点 137-138°C (分解). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3300-2400 (br, NH_3^+), 1728 (C=O). 1H -NMR (CD_3OD) δ : 2.679 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.004 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.646 (3H, s), 7.19-7.36 (3H, m). 元素分析値 ($C_{10}H_8NO_2F HCl$) 計算値: C, 51.40; H, 5.61; N, 5.99. 実測値: C, 51.30; H, 5.52; N, 6.00.

(4) 実施例134-(1)で得られた (3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (0.7 g, 1.35 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (4 ml) にトリエチルアミン (0.14 g, 1.39 mmol) を室温で添加した。氷冷し、窒素気流下、クロロギ酸イソブチル (0.7 g, 1.35 mmol) を10分かけて滴下し、そのまま氷冷下30分間攪拌した。実施例134-(3)で得られた3-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)プロピオン酸メチル塩酸塩 (0.35 g, 1.48 mmol) を添加し、ピリジン (0.17 g, 2.15 mmol) を滴下した。室温に昇温し、1時間攪拌後、反応液に水 (50 ml) と1N 塩酸 (2.5 ml) を添加し、酢酸エチル (50 ml) で2回抽出した。全有機層を5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)] で精製することにより3-[5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-フルオロフェニル]プロピオン酸メチル (0.74 g, 1.06 mmol, 78%) を無色非結晶状固体として得た。
[α]_D²⁵ -141.9° (c = 0.14, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3327 (NH), 1738, 1678 (C=O). 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.960 (3H, s), 1.020 (3H, s), 2.020 (3H, s), 2.617 (1H, t, J = 7.5 Hz), 2.807 (1H, dd, J = 5.8, 14.2 Hz), 2.90-3.04 (3H, m), 3.542 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.617 (3H, s), 3.678 (3H, s), 3.732 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.873 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.896 (3H, s), 4.406 (1H, dd, J = 5.8, 7.4 Hz), 4.558 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.297 (1H, s), 6.645 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.90-7.39 (8H, m), 7.88 (1H, brs). 元素分析値 ($C_{36}H_{40}N_2O_9ClF$) 計算値: C, 61.84; H, 5.77; N, 4.01. 実測値: C, 61.93; H, 6.05; N, 3.84.

(5) 実施例134-(4)で得られた3-[5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-フルオロフェニル]プロピオン酸メチル (0.64 g, 0.915 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) 及びエタ

ノール (6ml) の混合物を 60°C で 30 分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (100ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルへキサン (1:2) から再結晶して精製することにより 3-[5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-フルオロフェニル]プロピオン酸 (0.48 g, 0.746 mmol, 82%) を無色粉末として得た。

融点 123-125°C. $[\alpha]_D^{25} -134.3^\circ$ (c = 0.24, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH, NH), 1718, 1655 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.656 (3H, s), 2.641 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.812 (1H, dd, J = 5.8, 14.6 Hz), 2.940 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.992 (1H, dd, J = 7.8, 14.6 Hz), 3.192 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.391 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.603 (3H, s), 3.614 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.890 (3H, s), 4.426 (1H, dd, J = 5.8, 7.8 Hz), 4.466 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.174 (1H, s), 6.627 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.90-7.41 (8H, m), 8.101 (1H, s). 元素分析値 ($\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8\text{ClF}$ AcOEt) 計算値: C, 59.31; H, 4.98; N, 5.32. 実測値: C, 59.31; H, 4.96; N, 5.44.

(2) 実施例135-(1)で得られた 5-(3-ニトロフェニル)-3-オキソ-4-ベンテン酸エチル (4.2 g, 15.8 mmol) のメタノール (50 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (0.72 g, 19.0 mmol) を -20°C で添加した。-20°C で 30 分間攪拌した後、1N 塩酸 (20 ml) を添加した。この混合物を酢酸エチル (150ml) で希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (2:1)] にて精製することにより 3-ヒドロキシ-5-(3-ニトロフェニル)-4-ベンテン酸エチル (3.7 g, 13.8 mmol, 88%) を無色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-3200 (br, OH), 1732 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.293 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.609 (1H, dd, J = 8.0, 16.4 Hz), 2.721 (1H, dd, J = 4.4, 16.4 Hz), 3.291 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.212 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.71-4.82 (1H, m), 6.374 (1H, dd, J = 5.4, 16.0 Hz), 6.759 (1H, dd, J = 1.4, 16.0 Hz), 7.491 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.66-7.70 (1H, m), 8.07-8.25 (2H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5$) 計算値: C, 58.86; H, 5.70; N, 5.28. 実測値: C, 58.53; H, 5.58; N, 5.26.

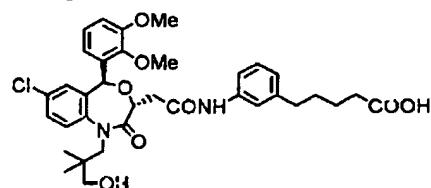
(3) 実施例135-(2)で得られた 3-ヒドロキシ-5-(3-ニトロフェニル)-4-ベンテン酸エチル (3.4 g, 12.8 mmol)、トリエチルアミン (1.6 g, 15.4 mmol)、塩化メタンスルホニル (1.6 g, 14.1 mmol) 及び酢酸エチル (30 ml) の混合物を 30 分間 0°C で攪拌した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (2.3 g, 15.4 mmol) を添加し、この混合物を 30 分間 0°C で攪拌した。この混合物を酢酸エチル (50ml) で希釈し、1N 塩酸 (35 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (10:1)] 次いで酢酸エチルへキサン (1:5) から再結晶にて精製することにより 5-(3-ニトロフェニル)-3-オキソ-4-ベンテン酸エチル (2.3 g, 9.30 mmol, 73%) を無色針状晶として得た。

融点 100-101°C. IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1705 (C=O), 16

【O 1 6 5】実施例135

5-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニル]ペンタン酸

【化146】



(1) 3-ニトロケイ皮酸 (5 g, 25.9 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に室温でカルボニルジイミダゾール (6.8 g, 41.7 mmol) を添加した。室温で 1.5 時間攪拌した後、塩化マグネシウム (2.5 g, 25.9 mmol) とマロン酸モノエチルエステルのカリウム塩 (4.4 g, 25.9 mmol) を添加した。この混合物を 1 時間 60°C で攪拌した後、反応液を酢酸エチル (100ml) で希釈し、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (3:1)] 次いで酢酸エチルへキサン (1:5) から再結晶にて精製することにより 5-(3-ニトロフェニル)-3-オキソ-4-ベンテン酸エチル (4.3 g, 16.3 mmol, 63%) を淡黄色プリズム

31, 1614 (C=C). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.332 (3H, t, J = 7.4 Hz), 4.251 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.090 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.916 (1H, d, J = 14.6 Hz), 7.035 (1H, d, J = 14.6 Hz), 7.448 (1H, ddd, J = 1.4, 8.4, 15.4 Hz), 7.540 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.74-8.33 (3H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$) 計算値: C, 62.44; H, 5.81; N, 4.18. 実測値: C, 63.13; H, 5.19; N, 5.68.

(4) 実施例135-(3)で得られた 5-(3-ニトロフェニル)-2,4-ペンタジエン酸エチル (2.2 g, 8.54 mmol) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (0.2 g) を添加した。この懸濁液を一夜室温で常圧接触還元に付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (3 ml) を添加した。溶媒を留去し、残渣をヘキサンにて洗浄することにより 5-(3-アミノフェニル)ペンタン酸エチル塩酸塩 (2.4 g, 9.31 mmol, quant) を無色粉末として得た。

融点 90-91°C. IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, N H₂), 1732 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.227 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.60-1.75 (4H, m), 2.345 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.707 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.100 (2H, quant), J = 7.2 Hz), 7.197.49 (4H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ HCl) 計算値: C, 60.58; H, 7.82; N, 5.43. 実測値: C, 60.83; H, 7.89; N, 5.37.

(5) 実施例1-(1)で得られた (3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1 g, 1.92 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (5ml) にトリエチルアミン (0.20 g, 2.02 mmol) を室温で添加した。氷冷し、窒素気流下、クロロギ酸イソブチル (0.31 g, 2.30 mmol) を 10 分かけて滴下し、そのまま氷冷下 30 分間攪拌した。実施例135-(4)で得られた 5-(3-アミノフェニル)ペンタン酸エチル塩酸塩 (0.54 g, 2.11 mmol) を添加し、ピリジン (0.24 g, 3.07 mmol) を滴下した。室温に昇温し、1 時間攪拌後、反応液に水 (50 ml) と 1N 塩酸 (4 ml) を添加し、酢酸エチル (50 ml) で 2 回抽出した。全有機層を 5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (3:2)] で精製することにより 5-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニル]ペンタン酸エチル (1.05 g, 1.45 mmol, 76%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{22, 2} -133.4^{\circ}$ (c = 0.22, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3333 (NH), 1732, 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 0.958 (3H, s), 1.024 (3H, s), 1.245 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.62-1.67 (4H, m), 2.026 (3H, s), 2.313 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.604 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.812 (1H, dd, J = 5.8, 13.8 Hz), 2.995 (1H, dd, J = 7.4, 13.8 Hz), 3.537 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.619 (3H, s), 3.730 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.873 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.894 (3H, s), 4.118 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.410 (1H, dd, J = 5.8, 7.4 Hz), 4.562 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.298 (1H, s), 6.640 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.90-7.38 (9H, m), 7.791 (1H, brs). 元素分析値 ($\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$) 計算値: C, 64.77; H, 6.55; N, 3.87. 実測値: C, 64.57; H, 6.56; N, 3.79.

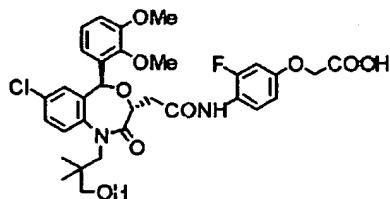
(6) 実施例135-(5)で得られた 5-[3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニル]ペンタン酸エチル (0.9 g, 1.21 mmol)、エタノール (10 ml) 及び 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3ml) の混合物を 60°C で 30 分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (100ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルへキサン (1:1) から再結晶して精製することにより 5-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニル]ペンタン酸 (0.79 g, 1.21 mmol, quant) を無色粉末として得た。

融点 117-119°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} 135.6$ (c = 0.22, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3500-2400 (br, COOH, OH, NH), 712, 1651 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.654 (3H, s), 1.044 (3H, s), 1.64-1.69 (4H, m), 2.33-2.39 (2H, m), 2.57-2.65 (2H, m), 2.814 (1H, dd, J = 5.4, 14.2 Hz), 3.030 (1H, dd, J = 7.8, 14.2 Hz), 3.183 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.380 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.606 (3H, s), 3.629 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.890 (3H, s), 4.40-4.51 (2H, m), 6.181 (1H, s), 6.620 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.90-7.40 (9H, m), 7.888 (1H, brs). 元素分析値 ($\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl}$ AcOEt) 計算値: C, 63.19; H, 6.66; N, 3.78. 実測値: C, 63.10; H, 6.59; N, 3.63.

【0166】実施例136

2-[4-[(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-フルオロフェニルオキシ]酢酸

【化147】



(1) 3-フルオロ-4-ニトロフェノール (1.5 g, 8.55 mmol)、炭酸カリウム (1.5 g, 10.5 mmol)、プロモ酢酸メチル (1.8 g, 11.5 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) の混合物を室温で1時間攪拌した。

この混合物を水で希釈し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:2) から再結晶することにより2-[(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)オキシ]酢酸メチル (1.6 g, 7.16 mmol, 75%) を無色針状晶として得た。

融点 93-94°C. IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1761 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.839 (3H, s), 4.729 (2H, s), 6.72-6.82 (2H, m), 8.115 (1H, dd, J = 8.4, 9.0 Hz). 元素分析値 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_5\text{F}$) 計算値: C, 47.17; H, 3.52; N, 6.11. 実測値: C, 47.13; H, 3.30; N, 6.09.

(2) 10% バラジウム炭素 (0.2 g) と4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1.5 ml) を、実施例136-(1)で得られた2-[(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)オキシ]酢酸メチル (1.3 g, 5.67 mmol) のメタノール溶液 (26 ml) に添加し、室温で常圧接触還元に2時間付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をエタノール-ヘキサン (2:5) にて洗浄することにより2-[(4-アミノ-3-フルオロフェニル)オキシ]酢酸メチル塩酸塩 (0.47 g, 1.99 mmol, 35%) を無色粉末として得た。

融点 179-183°C (dec). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3500-2400 (br, NH_3^+), 1768, 1757 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.784 (3H, s), 4.806 (2H, s), 6.87-6.94 (1H, m), 7.029 (1H, dd, J = 3.0, 12.4 Hz), 7.36-7.46 (1H, m). 元素分析値 ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{F HCl}$) 計算値: C, 45.87; H, 4.71; N, 5.94. 実測値: C, 45.47; H, 4.59; N, 5.89.

(3) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ)-3-フルオロフェニルオキシ]酢酸メチル塩酸塩 (0.25 g, 1.06 mmol) を添加し、ビリジン (0.12 g, 1.54 mmol) を滴下した。室温に昇温し、1時間攪拌後、反応液に水 (50 ml) と1N 塩酸 (2 ml) を添加し、酢酸エチル (50 ml) で2回抽出

した。全有機層を5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)] で精製することにより2-[(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-フルオロフェニルオキシ]酢酸メチル (0.30 g, 0.428 mmol, 44%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{2,2}$ -133.4° (c = 0.25, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3323 (NH), 1738, 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.954 (3H, s), 1.022 (3H, s), 2.028 (3H, s), 2.839 (1H, dd, J = 5.4, 14.2 Hz), 3.042 (1H, dd, J = 7.4, 14.2 Hz), 3.544 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.619 (3H, s), 3.723 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.808 (3H, s), 3.872 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.894 (3H, s), 4.403 (1H, dd, J = 5.4, 7.4 Hz), 4.577 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.601 (2H, s), 6.293 (1H, s), 6.63-6.74 (3H, m), 6.96-7.38 (5H, m), 7.885 (1H, brs), 8.087 (1H, t, J = 9.0 Hz). 元素分析値 ($\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{ClF}$) 計算値: C, 59.96; H, 5.46; N, 4.00. 実測値: C, 60.14; H, 5.71; N, 3.83.

(4) 実施例136-(3)で得られた2-[(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-フルオロフェニルオキシ]酢酸メチル (0.2 g, 0.285 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.7 ml) 及びエタノール (3 ml) の混合物を60°C で30分間攪拌した。これを水 (50 ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:2) から再結晶して精製することにより2-[(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-フルオロフェニルオキシ]酢酸 (95 mg, 0.147 mmol, 52%) を無色プリズム晶として得た。

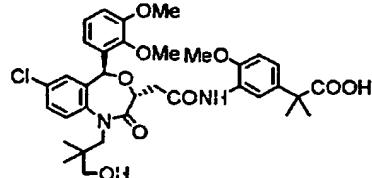
融点 192-193°C (dec). $[\alpha]_D^{2,2}$ -143.0° (c = 0.23, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, O H, NH), 1739, 1653 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.652 (3H, s), 1.042 (3H, s), 2.855 (1H, dd, J = 4.8, 14.4 Hz), 3.068 (1H, dd, J = 7.4, 14.4 Hz), 3.204 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.391 (1H, d, J = 14.6 Hz), 3.614 (3H, s), 3.620 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.890 (3H, s), 4.39-4.50 (2H, m), 4.594 (2H, s), 6.178 (1H, s), 6.629 (1H, s), 6.67-6.72 (2H, m), 6.977, 7.93-8.04 (2H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$)

⁹CIF) 計算値: C, 59.58; H, 5.31; N, 4.34. 実測値: C, 59.46; H, 5.35; N, 4.08.

【0167】実施例137

2-[3-[(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メトキシフェニル]-2,2-ジメチル酢酸

【化148】



(1) 2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)酢酸 (3 g, 15.2 mmol)、水素化ナトリウム (1.6 g, 67.0 mmol)、ヨードメタン (8.8 g, 62.0 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (30 ml) の混合物を室温で6時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。抽出液を5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン (1:3)〕にて精製することにより2-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル酢酸メチル (3.3 g, 12.9 mmol, 85%) を淡黄色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1732 (C=O). ¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1.593 (6H, s), 3.667 (3H, s), 3.956 (3H, s), 7.051 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.529 (1H, dd, J = 2.6, 8.8 Hz), 7.860 (1H, d, J = 2.6 Hz).

(2) 10% バラジウム炭素 (0.1 g) と 4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1 ml) を、実施例137-(1)で得られた2-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル酢酸メチル (1 g, 3.95 mmol) のメタノール溶液 (20 ml) に添加し、室温で常圧接触還元に2時間付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:1) にて洗浄することにより2-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチル酢酸メチル塩酸塩 (1.0 g, 3.73 mmol, 95%) を無色粉末として得た。

融点 172-174°C (dec). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3500-2400 (br, NH_3^+), 1738 (C=O). ¹H-NMR (CD_3OD) δ : 1.564 (6H, s), 3.643 (3H, s), 3.969 (3H, s), 7.185 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.386 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.459 (1H, dd, J = 2.6, 8.8 Hz). 元素分析値 ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) 計算値: C, 54.73; H, 7.04; N, 5.32. 実測値: C, 54.66; H, 6.92; N, 5.23.

(3) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ)-4-メトキシフェニル]-2,2-ジメチル酢酸メチル

エニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1 g, 0.577 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (5ml) にトリエチルアミン (0.20 g, 2.02 mmol) を室温で添加した。氷冷し、窒素気流下、クロロギ酸イソブチル (0.31 g, 2.30 mmol) を10分かけて滴下し、そのまま氷冷下30分間攪拌した。実施例137-(2)で得られた2-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチル酢酸メチル塩酸塩 (0.55 g, 2.11 mmol) を添加し、ピリジン (0.24 g, 3.07 mmol) を滴下した。室温に昇温し、1時間攪拌後、反応液に水 (50 ml) と1N 塩酸 (4 ml) を添加し、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。全有機層を5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)〕次いで酢酸エチル-ヘキサン (1:1) から再結晶にて精製することにより2-[3-[(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メトキシフェニル]-2,2-ジメチル酢酸メチル (0.69 g, 0.951 mmol, 50%) を無色非晶状固体として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -164.8^\circ$ (c = 0.13, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3350 (NH), 1732, 1680 (C=O). ¹H-NMR (CDCl_3) δ : 0.954 (3H, s), 1.022 (3H, s), 1.553 (6H, s), 2.027 (3H, s), 2.845 (1H, dd, J = 6.2, 14.6 Hz), 3.031 (1H, dd, J = 6.6, 14.6 Hz), 3.550 (1H, d, J = 1.3.8 Hz), 3.610 (3H, s), 3.643 (3H, s), 3.721 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.782 (3H, s), 3.873 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.890 (3H, s), 4.447 (1H, dd, J = 6.2, 6.6 Hz), 4.579 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.291 (1H, s), 6.637 (1H, s), 6.77-7.34 (7H, m), 8.192 (1H, brs), 8.398 (1H, d, J = 2.2 Hz). 元素分析値 ($\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Cl}$) 計算値: C, 62.93; H, 6.25; N, 3.86. 実測値: C, 62.70; H, 6.48; N, 3.95.

(4) 実施例137-(3)で得られた 2-[3-[(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メトキシフェニル]-2,2-ジメチル酢酸メチル (0.58 g, 0.800 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2ml) 及びエタノール (6ml) の混合物を60°C で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (100ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:2) から再結晶して精製することにより2-[3-[(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メトキシフェニル]-2,2-ジメチル酢酸メチル

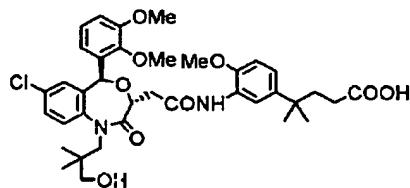
エニル]-2,2-ジメチル酢酸(73 mg、0.109 mmol、14%)を無色粉末として得た。

融点 225-226°C (dec). $[\alpha]_{D}^{25} -169.8^{\circ}$ (c = 0.15, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, O H, NH), 1712, 1687, 1651 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.665 (3H, s), 1.044 (3H, s), 1.555 (6H, s), 2.844 (1H, dd, J = 6.2, 15.4 Hz), 3.059 (1H, dd, J = 6.6, 15.4 Hz), 3.147 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.414 (1H, d, J = 14.8 Hz), 3.606 (3H, s), 3.608 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.806 (3H, s), 3.894 (3H, s), 4.41-4.51 (2H, m), 6.187 (1H, s), 6.603 (1H, s), 6.614 (1H, s), 6.79-7.38 (7H, m), 8.209 (1H, s), 8.403 (1H, s).元素分析値 ($\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl H}_2\text{O}$) 計算値: C, 61.18; H, 6.31; N, 4.08. 実測値: C, 60.97; H, 6.04; N, 3.95.

【0168】実施例138

4-[3-[(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メトキシフェニル]-4,4-ジメチルブタン酸

【化149】



(1) 実施例137-(1)で得られた 2-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル酢酸メチル(2 g、7.90 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(20ml)及びエタノール(20ml)の混合物を60°Cで2時間攪拌した。これを水(50ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(100ml)で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン(1:3)から再結晶して精製することにより2-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル酢酸(1.7 g、7.19 mmol、91%)を無色ブリズム晶として得た。

融点 225-226°C (dec). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3500-2400 (COOH), 1703 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.617 (6H, s), 3.956 (3H, s), 7.066 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.589 (1H, dd, J = 2.6, 8.8 Hz), 7.902 (1H, d, J = 2.6 Hz).元素分析値 ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_5$) 計算値: C, 55.23; H, 5.48; N, 5.86. 実測値: C, 55.29; H, 5.35; N, 5.60.

(2) 実施例138-(1)で得られた 2-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル酢酸(1.6 g、6.69 mmol)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液に室温でカルボニルジイミダゾール(1.2 g、7.36 mmol)を添加した。室温

で1.5時間攪拌した後、塩化マグネシウム(0.64 g、6.69 mmol)とマロン酸モノエチルエステルのカリウム塩(1.1 g、6.69 mmol)を添加した。この混合物を1時間60°Cで攪拌した後、反応液を酢酸エチル(100ml)で希釈し、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー【展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(2:1)】にて精製することにより4-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-4,4-ジメチル-3-オキソブタン酸エチル(1.7 g、5.50 mmol、82%)を淡黄色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1745, 1712 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.232 (9/10 \times 3H, t, J = 7.2 Hz), 1.304 (1/10 \times 3H, t, J = 7.2 Hz), 1.533 (9/10 \times 6H, s), 1.544 (1/10 \times 6H, s), 3.293 (9/10 \times 2H, s), 3.954 (1/10 \times 3H, s), 3.972 (9/10 \times 3H, s), 4.125 (9/10 \times 2H, q, J = 7.2 Hz), 4.210 (1/10 \times 2H, q, J = 7.2 Hz), 5.108 (1/10 \times 1H, s), 7.045 (1/10 \times 1H, d, J = 8.8 Hz), 7.099 (9/10 \times 1H, d, J = 8.8 Hz), 7.421 (9/10 \times 1H, dd, J = 2.6, 8.8 Hz), 7.53 (1/10 \times 1H, dd, J = 2.6, 8.8 Hz), 7.816 (9/10 \times 1H, d, J = 2.6 Hz), 7.845 (1/10 \times 1H, d, J = 2.6 Hz).

(3) 実施例138-(2)で得られた 4-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-4,4-ジメチル-3-オキソブタン酸エチル(1.5 g、4.85 mmol)のメタノール(20 ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(0.20 g、5.33 mmol)を-20°Cで添加した。-20°Cで30分間攪拌した後、1N 塩酸(6 ml)を添加した。この混合物を酢酸エチル(100ml)で希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー【展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(3:2)】にて精製することにより3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-4,4-ジメチルブタン酸エチル(1.5 g、4.88 mmol、quant)を無色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-3300 (br, OH), 1732 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.240 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.370 (6H, s), 2.157 (1H, dd, J = 10.2, 16.4 Hz), 2.332 (1H, dd, J = 2.6, 16.4 Hz), 3.078 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.954 (3H, s), 4.02-4.09 (1H, m), 4.123 (2H, q, J = 7.4 Hz), 7.048 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.615 (1H, dd, J = 2.6, 8.6 Hz), 7.874 (1H, d, J = 2.6 Hz).

(4) 実施例138-(3)で得られた 3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-4,4-ジメチルブタン酸エチル(1.4 g、4.50 mmol)、トリエチルアミン(0.55 g、5.40 mmol)、塩化メタンスルホニル(0.57 g、4.95 mmol)及び酢酸エチル(15 ml)の混合物を30分間0°Cで攪拌した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン

(0.82 g, 5.40 mmol) を添加し、この混合物を 30分間 0°Cで攪拌した。この混合物を酢酸エチル (50ml) で希釈し、1N 塩酸 (11 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー【展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (7:3)】にて精製することにより4-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-4,4-ジメチル-2-ブテン酸エチル(1.2 g, 3.92 mmol, 79%)を無色油状物として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1716 (C=O), 1651 (C=C). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.299 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.476 (6H, s), 3.953 (3H, s), 4.204 (2H, q, J = 7.4 Hz), 5.795 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.043 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.044 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.462 (1H, dd, J = 2.6, 8.8 Hz), 7.787 (1H, d, J = 2.6 Hz).

(5) 実施例138-(4)で得られた4-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-4,4-ジメチル-2-ブテン酸エチル(1 g, 3.41 mmol)のエタノール (100 ml) 溶液に10% バラジウム炭素 (0.1 g) と4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1 ml) を添加した。この懸濁液を1時間室温で常圧接触還元に付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をヘキサンにて洗浄することにより4-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-4,4-ジメチルブタン酸エチル塩酸塩 (1.1 g, 3.54 mmol, quant) を茶色油状物として得た。IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, NH_3^+), 1732 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.183 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.321 (6H, s), 1.90-2.10 (4H, m), 3.963 (3H, s), 4.019 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.167 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.347 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.457 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz).

(6) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸(1 g, 1.92 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(5ml) にトリエチルアミン (0.20 g, 2.02 mmol) を室温で添加した。氷冷し、窒素気流下、クロロギ酸イソブチル (0.31 g, 2.30 mmol) を10分かけて滴下し、そのまま氷冷下30分間攪拌した。実施例138-(5)で得られた4-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-4,4-ジメチルブタン酸エチル塩酸塩(0.64 g, 2.11 mmol)を添加し、ビリジン (0.24 g, 3.07 mmol) を滴下した。室温に昇温し、1時間攪拌後、反応液に水(50 ml)と1N 塩酸 (4 ml) を添加し、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。全有機層を5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー【展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル(1:1)】次いで酢酸エチルヘキサン (1:1)から再結晶して精製することにより4-[3-[(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4,4-ジメチルブタン酸メチル(0.70 g, 1.00 mmol, 86%)を無色粉末として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3335 (NH), 1732, 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.956 (3H, s), 1.026 (3H, s), 1.198 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.291 (6H, s), 1.89-2.09 (4H, m), 2.029 (3H, s), 2.853 (1H, dd, J = 6.2, 14.8 Hz), 3.035 (1H, dd, J = 6.6, 14.8 Hz), 3.555 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.612 (3H, s), 3.723 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.782 (3H, s), 3.873 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.888 (3H, s), 4.046 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.460 (1H, dd, J = 6.2, 6.6 Hz), 4.587 (1H, d, J = 14.0 Hz), 6.293 (1H, s), 6.637 (1H, s), 6.76-7.34 (7H, m), 8.156 (1H, brs), 8.350 (1H, d, J = 2.2 Hz). 元素分析値 ($\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Cl}$) 計算値: C, 64.18; H, 6.70; N, 3.65. 実測値: C, 63.90; H, 6.65; N, 3.57.

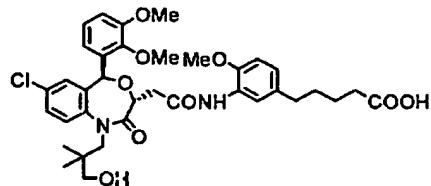
(7) 実施例138-(6)で得られた4-[3-[(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4,4-ジメチルブタン酸メチル (0.9 g, 1.17 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3ml) 及びエタノール (10ml) の混合物を60°C で30分間攪拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (100ml) で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルヘキサン (1:1) から再結晶して精製することにより4-[3-[(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4,4-ジメチルブタン酸(0.70 g, 1.00 mmol, 86%)を無色粉末として得た。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH , OH, NH), 1709, 1658 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.645 (3H, s), 1.042 (3H, s), 1.297 (6H, s), 1.88-2.14 (4H, m), 2.846 (1H, dd, J = 5.8, 14.6 Hz), 3.069 (1H, d, J = 6.8, 14.6 Hz), 3.147 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.379 (1H, d, J = 14.8 Hz), 3.603 (3H, s), 3.612 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.756 (3H, s), 3.890 (3H, s), 4.44-4.51 (2H, m), 6.187 (1H, s), 6.617 (1H, s), 6.76-7.35 (7H, m), 8.227 (1H, brs), 8.324 (1H, d, J = 1.8 Hz). 元素分析値 ($\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$ 0.3H₂O) 計算値: C, 63.25; H, 6.54; N, 3.99. 実測値: C, 63.25; H, 6.24; N, 3.98.

【0169】実施例139

5-[3-[(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニ

ル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メトキシフェニル]ペンタン酸
【化150】



(1) 4-メトキシ-3-ニトロベンズアルデヒド (1 g、5.52 mmol) と 4-ホスホノクロトン酸トリエチル (1.4 g、5.52 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) を、水素化ナトリウム (0.15 g、6.07 mmol) 及びテトラヒドロフラン (10 mL) の混合物に 0°C で滴下した。室温で 30 分間攪拌した後、反応を水でクエンチした。酢酸エチル (50 mL) で希釈し、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:2) から再結晶して精製することにより 5-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)ベンタン-2,4-ジエン酸エチル (1.12 g、4.04 mmol、73%) を黄色プリズム晶として得た。

融点 114-116°C. IR $\nu_{\text{as,1}}$ (KBr) cm^{-1} : 1699 (C=O), 1608 (C=C). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.324 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.995 (3H, s), 4.240 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.020 (1H, d, J = 15.0 Hz), 6.822 (2H, d, J = 5.4 Hz), 7.086 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.420 (1H, dt, J = 5.0, 5.4 Hz), 7.624 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.814 (1H, d, J = 2.2 Hz).元素分析值 (C₁₄H₂₁NO₃·HCl) 計算値: C, 60.64; H, 5.45; N, 5.05. 実測値: C, 60.62; H, 5.40; N, 4.97.

(2) 10% バラジウム炭素 (0.1 g) と 4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1 ml) を、実施例139-(1)で得られた 5-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)ペンタン-2,4-ジエン酸エチル (0.9 g、3.25 mmol) のエタノール溶液 (20 ml) に添加し、室温で常圧接触還元に2時間付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:1) にて洗浄することにより 5-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)ペンタン酸エチル塩酸塩 (0.87 g、3.02 mmol、93%) を無色粉末として得た。

融点 157-158°C (dec). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3200-2400 (br, NH_3^+), 1730 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.225 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.59-1.66 (4H, m), 2.302.37 (2H, m), 2.59-2.66 (2H, m), 3.947 (3H, s), 4.099 (2H, q, J = 7.4 Hz), 7.123 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.187 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.285 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz).

(3) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフ

ニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸(1 g、1.92 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(5ml)にトリエチルアミン(0.20 g、2.02 mmol)を室温で添加した。氷冷し、窒素気流下、クロロギ酸イソブチル(0.31 g、2.30 mmol)を10分かけて滴下し、そのまま氷冷下30分間攪拌した。実施例139-(2)で得られた5-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)ペンタン酸エチル塩酸塩(0.36 g、2.11 mmol)を添加し、ピリジン(0.24 g、3.07 mmol)を滴下した。室温に昇温し、1時間攪拌後、反応液に水(50 ml)と1N 塩酸(4 ml)を添加し、酢酸エチル(50ml)で2回抽出した。全有機層を5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和重層水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー【展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(3:2)】で精製することにより5-[3-[(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルアロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メトキシフェニル]ペンタン酸エチル(1.1 g、1.47mmol、77%)を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{25} = -159.0^\circ$ (c = 0.38, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3341 (NH), 1736, 1682 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.954 (3H, s), 1.022 (3H, s), 1.238 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.56–1.68 (4H, m), 2.028 (3H, s), 2.262. 33 (2H, m), 2.52–2.59 (2H, m), 2.853 (1H, dd, J = 5.8, 14.6 Hz), 3.034 (1H, dd, J = 6.6, 14.6 Hz), 3.544 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.610 (3H, s), 3.723 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.775 (3H, s), 3.872 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.890 (3H, s), 4.109 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.454 (1H, dd, J = 5.8, 6.6 Hz), 4.580 (1H, d d, J = 14.0 Hz), 6.293 (1H, s), 6.638 (1H, s), 6.767. 33 (7H, m), 8.169 (2H, brs). 元素分析值 ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Cl}_1$) 計算値: C, 63.78; H, 6.56; N, 3.72. 実測値: C, 63.69; H, 6.55; N, 3.61.

(4) 実施例139-(3)で得られた 5-[3-[(2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メトキシフェニル]ベンタン酸エチル(1 g, 1.33 mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(3ml)及びエタノール(10ml)の混合物を60°Cで30分間攪拌した。これを水(50ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(100ml)で抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノール-ヘキサン(1:1)から再結晶して精製することにより5-[3-[(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メトキシフェニル]ベンタン

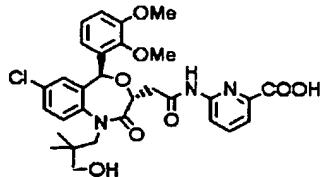
酸(0.69 g, 1.01 mmol, 76%)を無色針状晶として得た。

融点 136-138°C. $[\alpha]_D^{22} = 178.5^\circ$ (c = 0.25, MeOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH, NH), 1705, 1660 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.652 (3H, s), 1.051 (3H, s), 1.61-1.68 (4H, m), 2.32-2.36 (2H, m), 2.54-2.58 (2H, m), 2.858 (1H, dd, J = 5.8, 15.0 Hz), 3.073 (1H, dd, J = 6.6, 15.0 Hz), 3.160 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.390 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.608 (3H, s), 3.628 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.789 (3H, s), 3.892 (3H, s), 4.43-4.52 (2H, m), 6.189 (1H, s), 6.617 (1H, s), 6.74-7.36 (7H, m), 8.15-8.18 (2H, m). 元素分析値 ($\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C, 62.22%; H, 6.30%; N, 3.75%.

【0170】実施例140

6-[[[(3R,5S)-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-7-クロロ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-ビリジンカルボン酸

【化151】



(1) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸1.0g(1.92mmol)をテトラヒドロフラン10mlに溶解させ、N,N-ジメチルホルムアミド1滴を加えた。氷冷下で塩化チオニル0.17ml(2.31mmol)を加えた後、室温に昇温し3時間搅拌後減压濃縮し、テトラヒドロフラン9mlに溶解させた。6-アミノ-2-ビリジンカルボン酸エチル0.32g(1.92mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解させ、トリエチルアミン0.29ml(2.12mmol)を加えた。先に調製した酸クロライド溶液を室温で滴下後、同温度で1.5時間搅拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えて分液後、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減压濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、6-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-ビリジンカルボン酸エチル0.8gを無色泡状物質として得た。(收率 63.6%)

$[\alpha]_D^{22} = -159.9^\circ$ (c=0.40, メタノール).

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.03 (3H,

s), 1.43 (3H, t, J =7.2Hz), 2.03 (3H, s), 2.90 (1H, d, J =15.0, 7.0Hz), 3.55 (1H, d, J =13.8Hz), 3.63 (3H, s), 3.73 (1H, d, J =13.8Hz), 3.80 (1H, d, J =14.4Hz), 3.89 (3H, s), 4.46 (2H, q, J =7.0Hz), 4.45-4.53 (1H, m), 4.59 (1H, d, J =14.4Hz), 6.30 (1H, s), 6.65 (1H, d, J =0.8Hz), 6.98 (1H, dd, J =7.4, 2.2Hz), 8.57 (1H, brs).

IR (KBr) 3268, 2965, 2940, 1734, 1682, 1578, 1537, 1456 cm^{-1} .

元素分析値 ($\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C; 60.31, H; 5.81, N; 6.21. 実測値: C; 60.39, H; 5.78, N; 6.09.

(2) 実施例140-(1)で得られた6-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-ビリジンカルボン酸エチル0.71g(1.09mmol)をテトラヒドロフラン4mlおよびエタノール2mlに溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液1mlを加えた後、同温度で30分搅拌した。1規定塩酸水溶液を用いて中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%メタノールのクロロホルム溶液)で精製し、6-[[[(3R,5S)-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-7-クロロ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-2-ビリジンカルボン酸0.18gを白色結晶として得た。(收率 27.7%)

融点 265.0-270.0°C (dec). $[\alpha]_D^{22} = -125.7^\circ$ (c=0.26, メタノール).

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 0.82 (3H, s), 0.90 (3H, s), 2.90-3.10 (2H, m), 3.17 (1H, d, J =11.0Hz), 3.39 (1H, d, J =11.0Hz), 3.56 (3H, s), 3.63 (1H, d, J =13.8Hz), 3.86 (3H, s), 4.26-4.40 (2H, m), 6.14 (1H, s), 6.46 (1H, d, J =1.8Hz), 7.07 (3H, s), 7.35 (1H, brs), 7.74-7.59 (2H, m), 7.77-7.85 (2H, m).

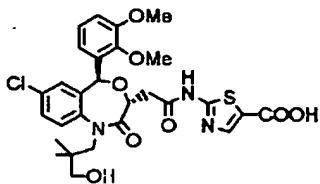
IR (KBr) 3600-2500, 1730-1600, 1481, 1379 cm^{-1} .

元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl} \cdot 1.8\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C; 57.15, H; 5.69, N; 6.66. 実測値: C; 57.10, H; 5.40, N; 6.45.

【0171】実施例141

2-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

【化152】



(1) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 1.0g(1.92mmol)をアルゴン雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド 5mlに溶解させた。氷冷下でトリエチルアミン0.21ml(1.96mmol)およびクロロキ酸イソブチル 0.28ml(2.22mmol)を加え、同温度で30分攪拌した。2-アミノ-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル 0.33g(1.92mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド5ml溶液を滴下後、ビリジン 0.25ml(3.08mmol)を滴下した。同温度で2時間、室温で2時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル 0.81gを無色泡状物質として得た。(収率 62.1%)

$[\alpha]_D^{22} = -77.6^\circ$ (c=0.26, メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 0.95(3H, s), 1.02(3H, s), 1.35(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.02(3H, s), 3.00(1H, d d, $J=14.6, 6.0\text{Hz}$), 3.17(1H, dd, $J=14.6, 7.0\text{Hz}$), 3.56(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 3.62(3H, s), 3.72(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.87(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.89(3H, s), 4.33(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.41-4.51(1H, m), 4.59(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 6.30(1H, s), 6.66(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 6.93-7.01(1H, m), 7.15(1H, s), 7.16(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.33-7.42(2H, m), 8.02(1H, brs), 8.13(1H, s)。IR (KBr) 3300-2700, 1734, 1709, 1678, 1481, 1287cm⁻¹。

元素分析値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_9\text{ClS} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C; 56.71, H; 5.41, N; 6.20. 実測値: C; 56.61, H; 5.35, N; 6.29.

(2) 実施例141-(1)で得られた5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル 0.61g(0.90mmol)をテトラヒドロフラン 8mlおよびエタノール 4mlに溶解させ、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液 3.69mlを加えた後、40°Cで2時間攪拌した。放冷後、1規定塩酸水溶液を用い

て中和後、室温で2時間攪拌し、更に水 3mlを加え1時間攪拌した。結晶をろ取し、酢酸エチル:ヘキサン(1:5)で洗浄し、減圧乾燥(50°C)し、5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸0.

48gを白色結晶として得た。(収率87.6%)

融点 241.0-242.2°C. $[\alpha]_D^{22} = -84.8^\circ$ (c=0.20, メタノール)。

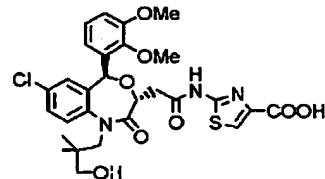
$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.77(3H, s), 0.86(3H, s), 2.97-3.20(4H, m), 3.52(3H, s), 3.69(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 3.84(3H, s), 4.28-4.43(2H, m), 4.56(1H, br s), 6.10(1H, s), 6.40(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.00-7.05(1H, m), 7.10-7.20(2H, m), 7.58(1H, dd, $J=8.8, 2.6\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.05(1H, s) IR (KBr) 3439, 3300-2200, 1703, 1655, 1481cm⁻¹.

元素分析値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_8\text{SCl}$) 計算値: C; 54.06, H; 5.18, N; 6.75. 実測値: C; 54.17, H; 5.10, N; 6.72.

【0172】実施例142

2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

【化153】



(1) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 0.5g(0.96mmol)をアルゴン雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド 2.5mlに溶解させた。氷冷下でトリエチルアミン0.14ml(0.98mmol)およびクロロキ酸イソブチル 0.14ml(1.11mmol)を加え、同温度で30分攪拌した。2-アミノ-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル 0.17g(0.96mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(2.5ml)溶液を滴下後、ビリジン 0.13ml(1.53mmol)を滴下した。同温度で2時間、室温で2時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオ

キサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル84mgを無色泡状物質として得た。
(収率13.0%)

$[\alpha]_D^{22} = -138.7^\circ$ (c=0.14, メタノール).

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 0.94(3H, s), 1.01(3H, s), 1.39(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.03(3H, s), 2.98(1H, d, $J=15.4$, 5.8Hz), 3.16(1H, dd, $J=15.4$, 6.8Hz), 3.55(1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 3.62(3H, s), 3.72(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.88(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.89(3H, s), 4.30-4.50(3H, m), 4.59(1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 6.29(1H, s), 6.65(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.90-7.01(1H, m), 7.10-7.21(2H, m), 7.30-7.40(2H, m), 7.81(1H, s).

IR (KBr) 3300-2600, 1732, 1682, 1549, 1481 cm^{-1} .

元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_9\text{ClS} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C; 56.71, H; 5.41, N; 6.20. 実測値: C; 56.64, H; 5.48, N; 6.21.

(2) 実施例142-(1)で得られた5-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル0.16g(0.24mmol)をテトラヒドロフラン 2ml およびエタノール 1ml に溶解させ、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液 0.47ml を加えた後、45°Cで3時間攪拌した。放冷後、1規定塩酸水溶液を用いて中和後、水 1ml を加え1時間攪拌した。結晶をろ取りし、酢酸エチル:ヘキサン(1:2)で洗浄し、減圧乾燥(50°C)し、2-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 0.11gを白色結晶として得た。(収率79.3%)

融点 277.3-277.9°C. $[\alpha]_D^{22} = -155.8^\circ$ (c=0.10, メタノール)

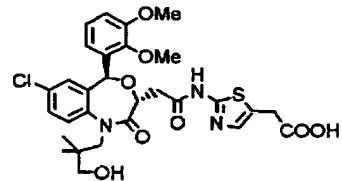
$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6) δ : 0.76(3H, s), 0.85(3H, s), 2.90-3.01(2H, m), 3.03-3.20(2H, m), 3.52(3H, s), 3.68(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 3.84(3H, s), 4.32(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 4.39(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.56(1H, brs), 6.10(1H, s), 6.40(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.00-7.01(1H, m), 7.13-7.20(2H, m), 7.57(1H, dd, $J=8.8, 2.6\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.96(1H, s).

IR (KBr) 3600-2200, 1680, 1549, 1481 cm^{-1} .

元素分析値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_8\text{ClS} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C; 55.34, H; 5.04, N; 6.91. 実測値: C; 55.72, H; 4.94, N; 6.54.

【0173】実施例143

[2-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1,3-チアゾール-5-イル]酢酸
【化154】



(1) モノエチルコハク酸クロリド 10g(60.76mmol)および2,6-ルチジン 7.08ml(60.76mmol)をテトラヒドロフラン 200mlに溶解させ、窒素置換した。10%パラジウム炭素 750mgを加え、水素を導入した(4.0kgf/cm²)。室温で3日攪拌した。触媒および不溶物をろ去し減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 4:1)で精製し、4-オキソブタン酸エチル 2.84gを無色油状物として得た。(収率35.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.27(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.58-2.70(2H, m), 2.75-2.86(2H, m), 2.45(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 9.82(1H, t, $J=0.6\text{Hz}$).

IR (KBr) 2984, 1734, 1182 cm^{-1} .

元素分析値 ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C; 53.88, H; 7.84. 実測値: C; 53.69, H; 7.54.

(2) 実施例143-(1)で得られた4-オキソブタン酸エチル 2.6g(19.98mmol)をジオキサン 20mlに溶解させ、室温で臭素 1.02ml(19.98mmol)のジオキサン 20ml およびジエチルエーテル 20ml 溶液を滴下した。15分攪拌後、水およびジエチルエーテルを加えて分液し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、3.7gの淡褐色油状物を得た。続いてこの油状物およびチオ尿素 1.35g(17.70mmol)をエタノール 30mlに溶解させた。80°Cで1時間攪拌後、減圧濃縮し、水およびジエチルエーテルを加えて分液した。水層に25%アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さを酢酸エチルに溶解させ、4規定塩化水素酢酸エチル溶液5mlを滴下した。室温で30分攪拌後、結晶をろ取りし、減圧乾燥し、2-(2-アミノ-1,3-チアゾール-5-イル)酢酸エチル塩酸塩 3.22gを淡黄色結晶として得た。(収率72.4% (2工程))

融点 129.4-130.0°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6) δ : 1.21(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.84(2H, s), 4.12(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 7.16(1H, s), 9.80(2H, brs).

IR (KBr) 3400-2200, 1717, 1622, 1190 cm^{-1} .

元素分析値 ($\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C; 37.45, H; 5.03, N; 12.48. 実測値: C; 37.35, H; 5.18, N; 12.57.

(3) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオ

キサゼビン-3-酢酸1.5g(2.89mmol)をアルゴン雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド15mlに溶解させた。氷冷下でトリエチルアミン0.41ml(2.94mmol)およびクロロキ酸イソブチル0.43ml(3.32mmol)を加え、同温度で30分攪拌した。実施例143-(2)で得られた2-(2-アミノ-1,3-チアゾール-5-イル)酢酸エチル塩酸塩0.64g(2.89mmol)を加えた後、ビリジン0.37ml(4.62mmol)を滴下した。同温度で2時間攪拌後、室温で13時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、[2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1,3-チアゾール-5-イル]酢酸エチル1.77gを無色泡状物質として得た。(収率89.2%)

$[\alpha]_D^{22} = -105.4^\circ$ (c=0.20, メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 0.95(3H, s), 1.01(3H, s), 1.26(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.02(3H, s), 2.96(1H, d, d, $J=15.0, 5.8\text{Hz}$), 3.18(1H, dd, $J=15.0, 7.4\text{Hz}$), 3.54(1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 3.61(3H, s), 3.72(1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.76(2H, s), 3.87(1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.88(3H, s), 4.17(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.46-4.54(1H, m), 4.58(1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 6.29(1H, s), 6.64(1H, brs), 6.93-7.01(1H, m), 7.10-7.20(2H, m), 7.27-7.40(3H, m)。IR (KBr) 2967, 1736, 1678, 1481 cm^{-1} 。

元素分析値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_8\text{SCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C; 56.03, H; 5.25, N; 6.76. 実測値: C; 55.85, H; 5.54, N; 6.67.

9%)

融点 239.0-241.0°C. $[\alpha]_D^{22} = -112.3^\circ$ (c=0.07, メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.75(3H, s), 0.85(3H, s), 2.89-3.00(2H, m), 3.01-3.21(2H, m), 3.68(1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 3.77(2H, s), 3.84(3H, s), 4.31(1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 4.36(1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.54(1H, brs), 6.09(1H, s), 6.39(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.00-7.20(3H, m), 7.23(1H, s), 7.56(1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$)。

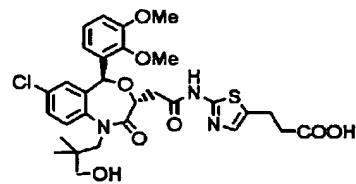
IR (KBr) 3465, 3400-2500, 1655, 1481, 1292, 1069 cm^{-1} 。

元素分析値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_8\text{SCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C; 56.03, H; 5.25, N; 6.76. 実測値: C; 55.85, H; 5.54, N; 6.67.

【0174】実施例144

3-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1,3-チアゾール-5-イル]プロピオニ酸

【化155】



(1) モノエチルグルタル酸クロリド10g(55.99mmol)および2,6-ルチジン6.52ml(55.99mmol)をテトラヒドロフラン200mlに溶解させ、窒素置換した。10%パラジウム炭素1.0gを加え、水素を導入した(4.0kgf/cm²)。35°Cで10時間攪拌した。触媒および不溶物をろ去し減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、5-オキソベンタン酸エチル4.8gを無色油状物として得た。(収率59.5%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.26(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.96(2H, m), 2.37(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.54(2H, dd, $J=7.2, 1.5\text{Hz}$), 4.14(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 9.78(1H, t, $J=1.5\text{Hz}$)。IR (KBr) 2984, 1732, 1163 cm^{-1} 。

(2) 実施例144-(1)で得られた5-オキソベンタン酸エチル3.0g(20.81mmol)をジオキサン20mlに溶解させ、室温で臭素1.07ml(20.81mmol)のジオキサン20mlおよびジエチルエーテル20ml溶液を滴下した。15分攪拌後、水およびジエチルエーテルを加えて分液し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、4.5gの淡褐色油状物を得た。続いてこの油状物およびチオ尿素1.53g(20.17mmol)を工

程で、1規定水酸化ナトリウム水溶液2.5mlを加えた。続いて、1規定塩酸水溶液を加えて酸性とし、室温で13時間攪拌した。結晶をろ取し、50%エタノール水溶液で洗浄した後、減圧乾燥し、[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1,3-チアゾール-5-イル]酢酸1.13gを白色結晶として得た。(収率83%)

タノール 40mlに溶解させた。80°Cで1時間攪拌後、減圧濃縮し、水およびジエチルエーテルを加えて分液した。水層に25%アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さを酢酸エチルに溶解させ、4規定塩化水素酢酸エチル溶液5mlを滴下した。減圧濃縮し、3-(2-アミノ-1,3-チアゾール-5-イル)プロピオン酸エチル塩酸塩4.11gを淡黄色油状物として得た。(収率83.4% (2工程))

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.27(3H, t, J=7.2Hz), 2.61(2H, t, J=6.6Hz), 2.93(2H, t, J=6.6Hz), 4.16(2H, q, J=7.2Hz), 6.83(1H, s), 9.07(2H, brs).

IR (KBr) 3700-2300, 1728, 1628, 1568 cm⁻¹.

(3) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 1.5g (2.89mmol)をアルゴン雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド 15mlに溶解させた。氷冷下でトリエチルアミン 0.41ml (2.94mmol)およびクロロキ酸イソブチル 0.43ml (3.32mmol)を加え、同温度で30分攪拌した。実施例144-(2)で得られた3-(2-アミノ-1,3-チアゾール-5-イル)プロパン酸エチル塩酸塩0.68g (2.89mmol)を加えた後、ピリジン 0.37ml (4.62mmol)を滴下した。同温度で2時間攪拌後、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 1:2)で精製し、3-[2-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1,3-チアゾール-5-イル]プロパン酸エチル1.65 gを無色泡状物質として得た。(収率81.5%)

$$[\alpha]_{D^2} = -102.0^\circ \quad (c=0.15, \text{メタノール})$$

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 0.95(3H, s), 1.02(3H, s), 1.24(3H, t, J=7.0Hz), 2.02(3H, s), 2.62(2H, t, J=8.2Hz), 2.85-3.22(4H, m), 3.54(1H, d, J=14.2Hz), 3.61(3H, s), 3.72(1H, d, J=11.4Hz), 3.86(1H, d, J=11.4Hz), 3.88(3H, s), 4.13(2H, q, J=7.0Hz), 4.48(1H, t, J=7.0Hz), 4.58(1H, d, J=14.2Hz), 6.28(1H, s), 6.65(1H, d, J=1.4Hz), 6.90-7.01(1H, m), 7.10-7.21(3H, m), 7.32-7.40(2H, m).

IR (KBr) 2965, 1734, 1676, 1481 cm^{-1} .

元素分析值 (C₃₄H₄₀N₃O₉SCl) 計算値: C; 58.15, H; 5.74, N; 5.98. 實測値: C; 57.89, H; 5.96, N; 5.94.

(4) 実施例144-(3)で得られた3-[2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジ

メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1,3-チアゾール-5-イル]プロパン酸エチル1.0g(1.42mmol)をエタノール20mlに溶解させ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液4.3mlを加えた。室温で7時間攪拌した。1規定塩酸水溶液を加え酸性とした後、室温で1時間攪拌後、結晶をろ取し、50%エタノール水溶液で洗浄した。減圧乾燥し、3-[2-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1,3-チアゾール-5-イル]プロパン酸0.71gを白色結晶として得た。(収率78.3%)

融点 203.0-205.0°C. $[\alpha]_D^{22} = -117.9^\circ$ (c=0.12, メタノール).

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ: 0.75(3H, s), 0.85(3H, s), 2.55(2H, t, J=7.0Hz), 2.80-3.00(4H, m), 3.01-3.20(2H, m), 3.51(3H, s), 3.68(1H, d, J=13.8Hz), 3.83(3H, s), 4.26-4.40(2H, m), 4.54(1H, brs), 6.09(1H, s), 6.39(1H, d, J=2.2Hz), 7.00-7.06(1H, m), 7.07-7.23(3H, m), 7.56(1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 7.76(1H, d, J=8.8Hz).

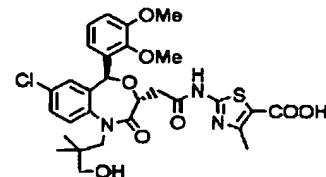
IR (KBr) 3528, 3400-2300, 1716, 1661, 1564, 1481 cm^{-1} .

元素分析値 (C₃₀H₃₄N₃O₈SCl₁·H₂O) 計算値: C; 55.42, H; 5.58, N; 6.46. 実測値: C; 55.05, H; 5.47, N; 6.16.

【0175】寒施例145

2-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

【化156】



(1) アルゴン雰囲気下、アセト酢酸tert-ブチル 10g(63.74mmol)をアセトニトリルに溶解させ、氷冷下で臭化銅(I) 18.5g(82.86mmol)および[ヒドロキシ(トリルオキシ)ヨード]ベンゼン 25g(63.74mmol)を加えた。同温度で30分攪拌後、水200mlを加えさらに30分攪拌した。ジクロロメタンで抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 20:1)で精製し、4.88gの黄色油状物を得た。得られた油状物の一部 1.66g

(7.00mmol)をエタノール 15mlに溶解させ、チオ尿素 0.53g(7.00mmol)および炭酸水素ナトリウム 1.18g(14.00mmol)を加え加熱還流下で1.5時間攪拌した。放冷後、水および酢酸エチルを加え分液後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 1:1)で精製した後、粗結晶をヘキサン:ジエチルエーテル(4:1)で洗浄し、2-アミノ-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸tert-ブチル 0.64gを淡黄色結晶として得た。(収率14% 2工程)

融点 167.0-170.0°C.

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ: 1.53(9H, s), 2.49(3H, s).

IR (KBr) 3600-2600, 1682, 1507cm⁻¹.

(2) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸1.0g(1.92mmol)をアルゴン雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド 10mlに溶解させた。氷冷下でトリエチルアミン 0.27ml(1.96mmol)およびクロロキ酸イソブチル 0.29ml(2.21mmol)を加え、同温度で30分攪拌した。実施例145-(1)で得られた2-アミノ-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸tert-ブチル0.41g(1.92mmol)およびピリジン 0.25ml(3.08mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド 3ml溶液を滴下した。同温度で1時間攪拌後、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 3:2)で精製し、得られた粗結晶をヘキサン:酢酸エチル(6:1)で洗浄した。減圧乾燥し、2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸tert-ブチル 0.5 gを白色結晶として得た。(収率36.3%)

融点 211.4-213.0°C. [α]_D²² = -71.4° (c=0.10, メタノール).

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ: 0.95(3H, s), 1.02(3H, s), 1.54(9H, m), 2.02(3H, s), 2.61(3H, s), 2.95(1H, dd, J=14.7, 6.0Hz), 3.09(1H, dd, J=14.7, 6.0Hz), 3.54(1H, d, J=14.1Hz), 3.62(3H, s), 3.73(1H, d, J=11.1Hz), 3.86(1H, d, J=11.1Hz), 3.89(3H, s), 4.43(1H, t, J=6.0Hz), 4.59(1H, d, J=14.1Hz), 6.30(1H, s), 6.66(1H, d, J=2.1Hz), 6.95-7.02(1H, m), 7.13-7.21(2H, m), 7.32(1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 9.63(1H, brs).

IR (KBr) 2973, 1736, 1682, 1481, 1283cm⁻¹.

元素分析値 (C₃₅H₄₂N₃O₉SCl) 計算値: C; 58.69, H; 5.91, N; 5.87. 実測値: C; 58.44, H; 5.76, N; 5.74.

(3) 実施例145-(2)で得られた2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸tert-ブチル0.4g(0.56mmol)に氷冷下、トリフルオロ酢酸 4mlを滴下した。氷冷下で1.5時間攪拌後、室温に昇温し1時間攪拌した。減圧濃縮後、酢酸エチルおよび水を加えて分液し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 337mgを白色結晶として得た。(収率91.4%)

融点 195.0-197.0°C. [α]_D²² = -87.3° (c=0.15, メタノール).

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ: 0.95(3H, s), 1.03(3H, s), 2.03(3H, s), 2.65(3H, s), 2.97-3.15(1H, m), 3.32(1H, dd, J=16.4, 7.8Hz), 3.53-3.65(4H, m), 3.74(1H, d, J=11.0Hz), 3.81-3.91(4H, m), 4.51-4.60(2H, m), 6.30(1H, s), 6.66(1H, s), 6.95-7.02(1H, m), 7.14-7.18(2H, m), 7.37(2H, s).

IR (KBr) 3300-2200, 1738, 1682, 1481, 1283cm⁻¹.

元素分析値 (C₃₁H₃₄N₃O₉SCl) 計算値: C; 56.40, H; 5.19, N; 6.37. 実測値: C; 56.52, H; 5.38, N; 6.38.

(4) 実施例145-(3)で得られた2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸337mg(0.51mmol)をメタノール 10mlに溶解させた後、炭酸カリウム212mg(1.531mmol)を加えた。室温で5時間攪拌した後、1規定塩酸水溶液を加え、酸性とした。室温で2時間攪拌後、結晶をろ取し、50%メタノール水溶液で洗浄した。減圧乾燥し、2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸306mgを白色結晶として得た。(収率97.0%)

融点 251.0-252.0°C. [α]_D²² = -90.1° (c=0.13, メタノール).

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.75(3H, s), 0.85(3H, s), 2.52(3H, s), 2.94-2.99(2H, m), 3.07(1H, d, J=10.8Hz), 3.19(1H, d, J=10.8Hz), 3.51(3H, m), 3.69(1H, brs).

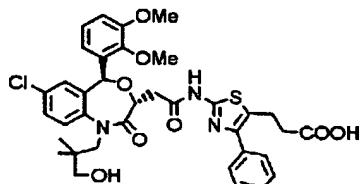
H, d, J=13.8Hz), 3.84(3H, s), 4.31(1H, d, J=13.8Hz), 4.37(1H, t, J=6.6Hz), 4.55(1H, brs), 6.10(1H, s), 6.39(1H, d, J=2.7Hz), 7.75(1H, d, J=9.0Hz).
IR (KBr) 3443, 3400-2300, 1703, 1651, 1483, 1279cm⁻¹.

元素分析値 (C₂₉H₃₂N₃O₈SCl · 0.5H₂O) 計算値: C; 55.54, H; 5.30, N; 6.70. 実測値: C; 55.34, H; 5.3, N; 6.48.

【0176】実施例146

3-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フェニル1,3-チアゾール-5-イル]プロピオン酸

【化157】



(1) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸1.0g(1.92mmol)をアルゴン雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド 10mlに溶解させた。氷冷下でトリエチルアミン0.27ml(1.96mmol)およびクロロギ酸イソブチル 0.29ml(2.21mmol)を加え、同温度で30分攪拌した。2-アミノ-4-フェニル-1,3-チアゾール-5-プロピオン酸メチル 0.5g(1.92mmol)を加えた後、ピリジン 0.25ml(3.08mmol)を滴下した。同温度で2時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、3-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フェニル1,3-チアゾール-5-イル]プロパン酸0.34gを淡黄色泡状物質として得た。(収率52.9%)

融点 167.5-168.5°C. [α]_D²² = -103.3° (c=0.16, メタノール).

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ: 0.94(3H, s), 1.01(3H, s), 2.02(3H, s), 2.55-2.70(3H, m), 2.94(1H, dd, J=15.0, 7.4Hz), 3.21(2H, t, J=7.2Hz), 3.53(1H, d, J=13.8Hz), 3.62(3H, s), 3.66(3H, s), 3.71(1H, d, J=1.0Hz), 3.85(1H, d, J=11.0Hz), 3.89(3H, s), 4.38(1H, dd, J=7.4, 5.8Hz), 4.56(1H, d, J=13.8Hz), 6.25

(1H, s), 6.65(1H, d, J=1.4Hz), 6.90-7.03(1H, m), 7.18(1H, d, J=1.2Hz), 7.20(1H, s), 7.27-7.50(5H, m), 7.56(2H, dd, J=8.6, 1.4Hz), 9.99(1H, brs).
IR (KBr) 3179, 2953, 1738, 1682, 1557, 1481, 1279cm⁻¹.

元素分析値 (C₃₉H₄₂N₃O₈SCl) 計算値: C; 61.29, H; 5.54, N; 5.50. 実測値: C; 61.07, H; 5.45, N; 5.73.

(2) 実施例146-(1)で得られた3-[2-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル]プロピオン酸メチル0.7g(0.92mmol)をエタノール 20mlおよびテトラヒドロフラン 10mlに溶解させ、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液 1.37mlを加えた後、室温で4時間、50°Cで6時間攪拌した。放冷後、1規定塩酸水溶液を加え酸性とした後、減圧濃縮し、残さを酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、3-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フェニル1,3-チアゾール-5-イル]プロパン酸0.34gを淡黄色泡状物質として得た。(収率52.9%)

[α]_D²² = -102.5° (c=0.14, メタノール).

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ: 0.64(3H, s), 1.03(3H, s), 2.02(3H, s), 2.57-2.70(2H, m), 2.85(1H, dd, J=15.8, 5.2Hz), 3.09-3.29(3H, m), 3.38(1H, d, J=14.4Hz), 3.58-3.70(5H, m), 3.89(3H, s), 4.40-4.59(2H, m), 6.16(1H, s), 6.62(1H, s), 6.92-7.08(1H, m), 7.10-7.21(2H, m), 7.26-7.50(7H, m).

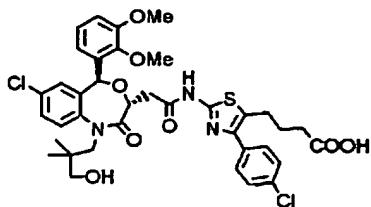
IR (KBr) 3700-2300, 1661, 1559, 1481, 1281cm⁻¹.

元素分析値 (C₃₆H₃₈N₃O₈SCl · 0.5H₂O) 計算値: C; 60.29, H; 5.48, N; 5.86. 実測値: C; 60.51, H; 5.7, N; 5.76.

【0177】実施例147

4-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]ブタン酸

【化158】



(1) 実施例1-(1)で得られた(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸1.0g(1.92mmol)をアルゴン雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解させた。氷冷下でトリエチルアミン0.27ml(1.96mmol)およびクロロギ酸イソブチル0.29ml(2.21mmol)を加え、同温度で30分攪拌した。4-[2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]ブタン酸エチル臭化水素塩0.78g(1.92mmol)を加えた後、ピリジン0.25ml(3.08mmol)を滴下した。同温度で2時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、4-[2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]ブタン酸エチル0.48gを無色泡状物質として得た。(収率30.2%)

$[\alpha]_D^{22} = -111.7^\circ$ (c=0.15, メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 0.95(3H, s), 1.02(3H, s), 1.21(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.98(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.02(3H, s), 2.33(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.70-3.06(4H, m), 3.54(1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 3.62(3H, s), 3.72(1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.86(1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 4.08(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 4.36-4.45(1H, m), 4.57(1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 6.29(1H, s), 6.66(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.95-7.02(1H, m), 7.12-7.24(2H, m), 7.30-7.41(4H, m), 7.51(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.68(1H, brs)。

IR (KBr) 2973, 1732, 1680, 1553, 1481, 1281, 1248cm⁻¹。

元素分析値 ($\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_9\text{SCl}_2$) 計算値: C; 59.56, H; 5.49, N; 5.08. 実測値: C; 59.33, H; 5.46, N; 5.25.

(2) 実施例147-(1)で得られた4-[2-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]ブタン酸エチル0.4g(0.48mmol)をエタノール9mlに溶解させ、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液0.73mlを加えた。室温

で22時間攪拌後、50°Cで7時間攪拌した。1規定塩酸水溶液を加え酸性とした後、水を加え室温で1時間攪拌した。結晶をろ取した後、減圧乾燥し、4-[2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]ブタン酸0.3gを白色結晶として得た。(収率54.6%)
 $[\alpha]_D^{22} = -97.9^\circ$ (c=0.06, メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.76(3H, s), 0.86(3H, s), 1.75-1.90(2H, m), 2.29(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.80-3.00(4H, m), 3.01-3.21(2H, m), 3.52(3H, s), 3.69(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 3.84(3H, s), 4.25-4.42(2H, m), 4.56(1H, brs), 6.10(1H, s), 6.40(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.00-7.23(3H, m), 7.45-7.70(5H, m), 7.76(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$)。

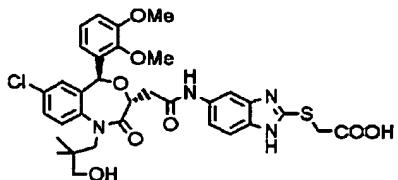
IR (KBr) 3700-2300, 1659, 1553, 1481, 1281cm⁻¹.

元素分析値 ($\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_8\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) 計算値: C; 57.36, H; 5.33, N; 5.42. 実測値: C; 57.32, H; 5.35, N; 5.17.

【0178】実施例148

2-[(5-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]スルファニル]酢酸

【化159】



(1) 2-メルカトベンズイミダゾール5g(25.62mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド85mlに溶解させ、炭酸カリウム3.65g(26.38mmol)およびブロモ酢酸エチル2.9ml(2.613mmol)を加えた。室温で30分攪拌した。氷冷下、6規定塩酸水溶液を加えて中和後、水および酢酸エチルを加えて分液した後、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製後、減圧乾燥し、2-[(5-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)スルファニル]酢酸エチル4.21gを白色結晶として得た(収率58.4%)。

融点 113.5-114.0°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.37(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.07(2H, s), 4.34(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 7.46(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.08(1H, dd, $J=9.2, 2.2\text{Hz}$), 8.34(1H, brs)。

IR (KBr) 3460-3200, 1732, 1520, 1339cm⁻¹.

元素分析値 ($C_{11}H_{11}N_3O_4S$) 計算値: C ; 46.97, H ; 3.94, N ; 14.94. 実測値: C ; 47.04, H ; 3.64, N ; 14.65.

(2) 実施例148-(1)で得られた2-[5-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]スルファニル]酢酸エチル1.5g (5.33mol)を酢酸5mlに溶解させ、亜鉛4.17g (63.79mol)を加えた。50°Cで2時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残さを酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製した。得られた結晶0.94gに酢酸エチルを加えた後、4規定塩化水素酢酸エチル 0.93mlを加え室温で30分攪拌後、結晶をろ取り酢酸エチルで洗浄した。減圧乾燥し、2-[5-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]スルファニル]酢酸エチル塩酸塩を灰白色結晶として得た。(収率50.1%)

融点 114.1-114.2°C.

1H -NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ : 1.17(3H, t, J=7.0Hz), 4.13(2H, q, J=7.0Hz), 4.26(2H, s), 7.14(1H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 7.48(1H, d, J=1.8Hz), 7.54(1H, d, J=8.4Hz).

IR (KBr) 3400-2500, 1726, 1404cm⁻¹.

元素分析値 ($C_{11}H_{14}N_3O_2SCl \cdot H_2O$) 計算値: C ; 45.07, H ; 5.02, N ; 14.33. 実測値: C ; 45.01, H ; 4.92, N ; 14.21.

(3) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸1.0g (1.92mmol)をテトラヒドロフラン10mlに溶解させ、N, N-ジメチルホルムアミド1滴を加えた。室温で塩化チオニル0.21ml (2.89mmol)を加えた後、1.5時間攪拌後減圧濃縮し、テトラヒドロフラン5mlに溶解させた。実施例148-(2)で得られた2-[5-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]スルファニル]酢酸エチル塩酸塩0.55g (1.92mmol)をテトラヒドロフラン10mlに溶解させ、トリエチルアミン0.67ml (4.81mmol)を加えた。先に調製した酸クロライド溶液を室温で滴下後、同温度で2時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えて分液後、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:5)で精製後、減圧乾燥し、2-[5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]スルファニル]酢酸エチル964mgを無色泡状物質として得た。(収率66.5%)

$[\alpha]_D^{22} = -86.0^\circ$ (c=0.49, メタノール).

1H -NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 0.95(3H, s), 1.00(3H, s), 1.31(3H, t, J=7.0Hz), 1.98(3H, s), 2.86(1H, d, d, J=14.4, 5.8Hz), 3.13(1H, dd, J=14.4, 7.8Hz), 3.52(1H, d, J=14.4Hz), 3.61(3H, s), 3.74(1H, d, J=11.4Hz), 3.83-3.96(2H, m), 3.88(3H, s), 4.09(1H, d, J=16.2Hz), 4.27(2H, q, J=7.0Hz), 4.50-4.56(1H, m), 4.59(1H, d, J=14.4Hz), 6.31(1H, s), 6.64(1H, s), 6.80(1H, d, J=8.4Hz), 6.97(1H, dd, J=7.6, 1.8Hz), 7.08-7.45(6H, m), 7.94(1H, s), 8.42(1H, s), 10.64(1H, s).

IR (KBr) 3400-3100, 1736, 1661, 1481cm⁻¹.

元素分析値 ($C_{33}H_{35}N_4O_8ClS \cdot H_2O$) 計算値: C ; 57.62, H ; 5.62, N ; 7.26. 実測値: C ; 57.90, H ; 5.62, N ; 6.98.

(4) 実施例148-(3)で得られた2-[5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]スルファニル]酢酸エチル0.5g (0.66mmol)をテトラヒドロフラン5mlおよびエタノール1.5mlに溶解させ、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液1.33mlを加えた後、同温度で1.5時間攪拌した。1規定塩酸水溶液を用いて中和後、減圧濃縮し酢酸エチルおよび水を加えて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残さをテトラヒドロフラン-酢酸エチルで再結晶を行い、減圧乾燥し、2-[5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]スルファニル]酢酸356mgを白色結晶として得た。(収率78.5%)

融点 187.9-188.9°C. $[\alpha]_D^{22} = -89.2^\circ$ (c=0.44, メタノール).

1H -NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ : 0.77(3H, s), 0.86(3H, s), 2.83(2H, d, J=6.6Hz), 3.00-3.25(2H, m), 3.52(3H, s), 3.68(1H, d, J=14.2Hz), 3.84(3H, s), 4.12(2H, s), 4.27-4.40(2H, m), 4.56(1H, brs), 6.11(1H, s), 6.40(1H, d, J=2.6Hz), 7.05-7.20(4H, m), 7.36(1H, d, J=8.8Hz), 7.56(1H, dd, J=8.8, 2.6Hz), 7.74(1H, d, J=8.8Hz), 7.85(1H, s), 10.04(1H, s).

IR (KBr) 3700-2200, 1659, 1595, 1481cm⁻¹.

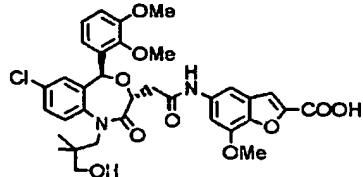
元素分析値 ($C_{33}H_{35}N_4O_8ClS \cdot 1.2H_2O$) 計算値: C ; 56.24, H ; 5.35, N ; 7.95. 実測値: C ; 56.23, H ; 5.51, N ; 8.05.

【0179】実施例149

5-[(3R,5S)-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-7-クロロ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボ

ン酸

【化160】



(1) 2-ヒドロキシ-2-アニスアルデヒド7.0g (0.03mol)をN, N-ジメチルホルムアミド 140mlに溶解させ、プロモ酢酸エチル5.9ml (0.05mol)を加えた。室温で炭酸カリウム12.3g(0.09mol)を加えた後、70°Cで15時間搅拌した。炭酸カリウム4.9g(0.04mol)およびプロモ酢酸エチル1.98ml(0.02mol)を追加し、70°Cで更に20時間搅拌した。放冷後、1規定塩酸水溶液を用いて中和後分液した。水層に酢酸エチルを加えて抽出し、有機層をあわせて水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶にメタノール 400mlを加え、加熱溶解後放冷し、結晶をろ取した。減圧乾燥し、7-メトキシ-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 3.72gを白色結晶として得た。(収率39.5%)

融点 164.8-164.9°C.

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ: 1.44(3H, t, J=7.4Hz), 4.11(3H, s), 4.77(2H, q, J=7.4Hz), 7.63(1H, s), 7.82(1H, d, J=1.8Hz), 8.26(1H, d, J=1.8Hz).

IR (KBr) 1718, 1537, 1350, 1327cm⁻¹.

元素分析値 (C₁₂H₁₁NO₅) 計算値: C; 54.34, H; 4.18, N; 5.28. 実測値: C; 54.40, H; 4.23, N; 5.06.

(2) 実施例149-(1)で得られた7-メトキシ-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 3.0 g(0.01mol)を酢酸エチル 90mlに懸濁させ、窒素置換した。10%パラジウム炭素 0.6gを加え、水素を導入した。室温で5時間搅拌後、触媒をろ去し、減圧濃縮した。残さに酢酸エチル 3.0mlを加えた後、4規定塩化水素酢酸エチル2.83mlを加え室温で1時間搅拌後、結晶をろ取し酢酸エチルで洗浄した。減圧乾燥(50°C)し、5-アミノ-7-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル塩酸塩2.77gを白色結晶として得た。(収率90.1%)

融点 239.0-239.2°C.

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ: 1.41(3H, t, J=7.0Hz), 4.07(3H, s), 4.42(2H, q, J=7.0Hz), 7.00(1H, d, J=1.8Hz), 7.33(1H, d, J=1.8Hz), 7.65(1H, s).

IR (KBr) 3312, 2838, 2589, 1715, 1597, 1586, 1312cm⁻¹.

元素分析値 (C₁₂H₁₄NO₄Cl) 計算値: C; 53.05, H; 5.19, N; 5.16. 実測値: C; 52.81, H; 5.25, N; 5.08.

(3) 実施例1-(1)で得られた(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフ

エニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸1.0g(1.92mmol)をテトラヒドロフラン 10mlに溶解させ、N, N-ジメチルホルムアミド 1滴を加えた。氷冷下で塩化チオニル0.21ml(2.89mmol)を加えた後、室温に昇温し1時間搅拌後減圧濃縮し、テトラヒドロフラン 5mlに溶解させた。実施例149-(2)で得られた5-アミノ-7-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル塩酸塩0.52g(1.92mmol)をテトラヒドロフラン 10mlに懸濁させ、トリエチルアミン0.67ml(4.81mmol)を加えた。先に調製した酸クロライド溶液を室温で滴下後、同温度で2時間搅拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えて分液後、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、5-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 0.86gを淡褐色泡状物質として得た。(収率60.7%)

[α]_D²² = -95.7° (c=0.40, メタノール).

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ: 0.95(3H, s), 1.00(3H, s), 1.41(3H, t, J=7.0Hz), 1.98(3H, s), 2.88(1H, d, J=14.8, 6.0Hz), 3.07(1H, dd, J=14.8, 7.6Hz), 3.54(1H, d, J=14.4Hz), 3.60(3H, s), 3.74(1H, d, J=14.4Hz), 3.80(1H, d, J=13.2Hz), 3.88(3H, s), 3.92(3H, s), 4.42(2H, q, J=7.0Hz), 4.40-4.60(2H, m), 6.30(1H, s), 6.64(1H, s), 6.97(1H, d, J=8.0Hz), 7.00-7.22(3H, m), 7.33(2H, s), 7.39(1H, s), 7.43(1H, d, J=1.4Hz), 8.55(1H, brs).

IR (KBr) 3337, 2965, 1717, 1651, 1559cm⁻¹.

元素分析値 (C₃₈H₄₁N₂O₁₁Cl · 0.5H₂O) 計算値: C; 61.16, H; 5.67, N; 3.75. 実測値: C; 61.22, H; 5.64, N; 3.36.

(4) 実施例149-(3)で得られた5-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 0.75g(1.02mmol)をテトラヒドロフラン 3mlおよびエタノール 1mlに溶解させ、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液 1mlを加えた後、同温度で1時間搅拌した。1規定塩酸水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、5-[(2-(3R, 5S)-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-7-クロロ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸0.2gを白

色結晶として得た。(收率28.7%)

融点 175.4-175.5°C. $[\alpha]_D^{22} = -117.7^\circ$ (c=0.40, メタノール).

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 0.67(3H, s), 1.06(3H, s), 2.89(1H, dd, $J=14.4, 5.8\text{Hz}$), 3.06(1H, dd, $J=14.4, 7.6\text{Hz}$), 3.21(1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.41(1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 3.60-3.68(4H, m), 3.89(3H, s), 3.97(3H, s), 4.43-4.55(2H, m), 6.21(1H, s), 6.63(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 6.99(1H, dd, $J=7.4, 2.6\text{Hz}$), 7.10-7.19(3H, m), 7.36(2H, s), 7.39(1H, dd, $J=8.8, 1.6\text{Hz}$), 7.49(1H, s), 8.08(1H, brs).

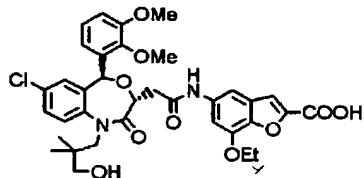
IR (KBr) 3600-2400, 1717, 1653, 1481 cm^{-1} .

元素分析値 ($\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Cl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C; 60.40, H; 5.37, N; 4.14. 実測値: C; 60.33, H; 5.38, N; 3.92.

【O 18 0】実施例150

5-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-エトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸

【化161】



(1) 7-メトキシ-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 16g (60.33mmol) を酢酸80mlに懸濁させ、48% 奥化水素酸水溶液160mlを加えた。加熱還流下で4日攪拌した。放冷後、水100mlを加え、室温で1時間攪拌後、結晶をろ取し、水で洗浄した。減圧乾燥(50°C)し、7-ヒドロキシ-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸 9.55gを褐色結晶として得た。(收率70.9%)

融点 293.5-294.4°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6) δ : 7.71(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.81(1H, s), 8.21(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 11.4(1H, brs).

IR (KBr) 3648, 3400-2200, 1699, 1524 cm^{-1} .

元素分析値 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C; 46.56, H; 2.61, N; 6.03. 実測値: C; 46.72, H; 2.76, N; 5.84.

(2) 実施例150-(1)で得られた7-ヒドロキシ-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸 7.55g (33.84mmol) をメタノール 75.5mlに溶解させ、濃硫酸3.8mlを加えた。加熱還流下で36時間攪拌した。放冷後、水76mlを加え、室温で1時間攪拌後、結晶をろ取し、水で洗浄した。減圧乾燥(50°C)し、7-ヒドロキシ-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル 7.30gを褐色結晶として得た。(收率91.0%)

融点 251.5-252.7°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6) δ : 3.93(3H, s), 7.72(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.91(1H, s), 8.22(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

IR (KBr) 3282, 1690, 1584, 1582, 1331 cm^{-1} .

元素分析値 ($\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_6$) 計算値: C; 50.64, H; 2.97, N; 5.91. 実測値: C; 50.38, H; 2.95, N; 5.82.

(3) 実施例150-(2)で得られた7-ヒドロキシ-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル 1.0 g(4.22mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド 20mlに溶解させ、室温で炭酸カリウム 0.76g(5.48mmol)およびヨードエタン 0.4ml (5.06mmol)を加えた。同温度で14時間攪拌後、反応液に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランを加え分液した。有機層を1規定塩酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル(10ml)-ヘキサン(10ml)に懸濁させ、室温で1時間攪拌した。結晶をろ取しヘキサンで洗浄後、減圧乾燥(50°C)し、7-エトキシ-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル 1.06gを淡褐色結晶として得た。(收率94.8%)

融点 223.8-224.0°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.58(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.00(3H, s), 4.36(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 7.81(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.24(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$).

IR (KBr) 1746, 1526, 1346, 1319 cm^{-1} .

元素分析値 ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_6$) 計算値: C; 54.34, H; 4.18, N; 5.28. 実測値: C; 54.13, H; 4.31, N; 4.99.

(4) 実施例150-(3)で得られた7-エトキシ-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル 0.80 g(3.02mmol)をテトラヒドロフラン 16mlに溶解させ、窒素置換した。10%パラジウム炭素 160mgを加え、水素を導入した。室温で5時間攪拌後、触媒をろ去し、減圧濃縮した。得られた残さに酢酸エチルを加えた後、4規定塩化水素酢酸エチル 0.75mlを加え室温で1時間攪拌後、結晶をろ取し酢酸エチルで洗浄した。減圧乾燥(50°C)し、5-アミノ-7-エトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル塩酸塩0.75gを白色結晶として得た。(收率91.5%)

融点 236.7-237.3°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6) δ : 1.46(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 4.24(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 7.09(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.84(1H, s).

IR (KBr) 3200-2200, 1728, 1587, 1338, 1308 cm^{-1} .

元素分析値 ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{Cl}$) 計算値: C; 53.05, H; 5.19, N; 5.16. 実測値: C; 52.85, H; 5.31, N; 5.00.

(5) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸1.0g(1.92mmol)をアルゴン雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド 5mlに溶解させた。氷冷下でトリエチルアミン0.21ml(1.96mmol)およびクロロ

ギ酸イソブチル 0.28ml (2.22mmol) を加え、同温度で30分攪拌した。実施例150-(4)で得られた5-アミノ-7-エトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル塩酸塩0.52g (1.92mmol) を加えた後、ビリジン 0.25ml (3.08mmol) を滴下した。同温度で2時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:2)で精製後、得られた結晶を酢酸エチル(20ml)へキサン(60ml)より再結晶を行い、減圧乾燥(50°C)し、5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-エトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル 1.15g を白色結晶として得た。(収率81.1%)

融点 139.5-141.0°C. $[\alpha]_D^{22} = -99.4^\circ$ (c=0.27, メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 0.96(3H, s), 1.02(3H, s), 1.50(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.02(3H, s), 2.84(1H, d, $J=14.0$, 5.8Hz), 3.00(1H, dd, $J=14.0$, 7.0Hz), 3.41(1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 3.62(3H, s), 3.74(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.88(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 3.96(3H, s), 4.24(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 4.37-4.47(1H, m), 4.57(1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 6.31(1H, s), 6.65(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.98(1H, dd, $J=7.4$, 1.8Hz), 7.05-7.21(3H, m), 7.30-7.39(2H, m), 7.43(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.46(1H, s), 7.92(1H, s).

IR (KBr) 1736, 1678, 1665, 1481cm⁻¹.

元素分析値 ($\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{Cl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C: 61.16, H: 5.67, N: 3.75. 実測値: C: 61.00, H: 5.60, N: 3.66.

(6) 実施例150-(5)で得られた5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-エトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル 0.7g (0.95mmol) をテトラヒドロフラン 7ml およびエタノール 3ml に溶解させ、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液 1.9ml を加えた後、50°Cで2時間攪拌した。放冷後、1規定塩酸水溶液を用いて中和後、減圧濃縮し酢酸エチルおよび水を加えて分液した。有機層を0.4規定水酸化ナトリウム水溶液、水、1規定塩酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル(35ml)-ヘキサン(17.5ml)で再結晶を行い、減圧乾燥(50°C)し、5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-エトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸0.35

g を白色結晶として得た。(収率54.1%)

融点 181.0-181.5°C. $[\alpha]_D^{22} = -111.1^\circ$ (c=0.28, メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.77(3H, s), 0.86(3H, s), 1.43(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.84(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.10-3.30(2H, m), 3.53(3H, s), 3.68(1H, d, $J=13.4\text{Hz}$), 3.83(3H, s), 4.18(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.27-4.40(2H, m), 4.55(1H, brs), 6.11(1H, s), 6.40(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.07-7.21(4H, m), 7.51-7.65(3H, m), 7.75(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 10.1(1H, s).

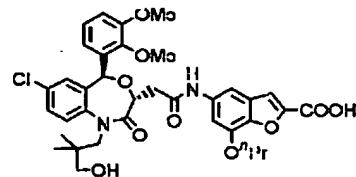
IR (KBr) 3600-2300, 1736, 1692, 1630, 1574, 1472, 1427cm⁻¹.

元素分析値 ($\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Cl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C: 60.91, H: 5.55, N: 4.06. 実測値: C: 60.70, H: 5.74, N: 3.81.

【0181】実施例151

5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-プロポキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸

【化162】



(1) 7-ヒドロキシ-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル 1.0 g (4.22mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 20ml に溶解させ、室温で炭酸カリウム 0.76g (5.48mmol) およびヨード n-プロパン 0.49ml (5.06mmol) を加えた。同温度で14時間攪拌後、反応液に水 20ml を加え、室温で3時間攪拌した。結晶をろ取し、メタノール:水(4:1)、水で洗浄後、減圧乾燥(50°C)し、7-プロポキシ-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル 1.11g を淡褐色結晶として得た。(収率94.3%)

融点 157.0-157.2°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.12(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.98(2H, m), 4.00(3H, s), 4.24(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 7.81(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.24(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.69(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

IR (KBr) 1730, 1586, 1526, 1356, 1325cm⁻¹.

元素分析値 ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_6$) 計算値: C: 55.91, H: 4.69, N: 5.02. 実測値: C: 55.83, H: 4.68, N: 5.25.

(2) 実施例151-(1)で得られた5-ニトロ-7-プロポキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル 0.8 g (2.87mmol) をテトラヒドロフラン 16ml に溶解させ、窒素置換した。10% バラジウム炭素 160mg を仕込み、水素を導入した。室温で5時間攪拌後、触媒をろ去し、減圧濃縮した。得られ

た残さに酢酸エチルを加えた後、4規定塩化水素酢酸エチル 0.72mlを加え室温で1時間攪拌後、結晶をろ取し酢酸エチルで洗浄した。減圧乾燥(50°C)し、5-アミノ-7-プロポキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル塩酸塩 0.78gを白色結晶として得た。(収率95.3%)

融点 173.5-175.5°C.

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ: 1.04(3H, t, J=6.8Hz), 1.86(2H, m), 3.91(3H, s), 4.15(2H, q, J=6.8Hz), 7.09(1H, d, J=2.0Hz) 7.33(1H, d, J=2.0Hz), 7.84(1H, s).

IR (KBr) 3200-2350, 1736, 1725, 1588, 1337, 1308cm⁻¹.

元素分析値 (C₁₃H₁₆NO₄Cl) 計算値: C: 54.65, H: 5.64, N: 4.90. 実測値: C: 54.55, H: 5.79, N: 4.83.

(3) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸1.0g(1.92mmol)をアルゴン雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド 5mlに溶解させた。氷冷下でトリエチルアミン0.21ml(1.96mmol)およびクロロギ酸イソブチル 0.28ml(2.22mmol)を加え、同温度で30分攪拌した。実施例151-(2)で得られた5-アミノ-7-プロポキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル塩酸塩 0.55g(1.92mmol)を加えた後、ビリジン 0.25ml(3.08mol)を滴下した。同温度で2時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル(40ml)-ヘキサン(20ml)で再結晶を行い、減圧乾燥(50°C)し、5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-プロポキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸0.3gを白色結晶として得た。(収率46.0%)

融点 174.8-176.8°C. [α]_D²² = -110.9° (c=0.47, メタノール).

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ: 0.77(3H, s), 0.86(3H, s), 1.03(3H, t, J=7.4Hz), 1.77-1.92(2H, m), 2.85(2H, d, J=6.2Hz), 3.04-3.21(2H, m), 3.52(3H, s), 3.68(1H, d, J=14.0Hz), 3.84(3H, s), 4.08(2H, t, J=76.6Hz), 4.27-4.40(2H, m), 4.56(1H, brs), 6.11(1H, s), 6.40(1H, d, J=2.2Hz), 7.07-7.16(3H, m), 7.21(1H, d, J=1.4Hz), 7.56(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.60-7.64(2H, m), 7.75(1H, d, J=8.8Hz), 10.13(1H, s).

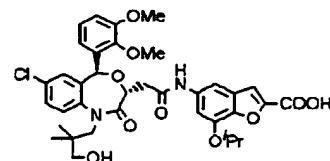
IR (KBr) 3700-2300, 1728, 1651, 1607, 1561, 1481, 1427cm⁻¹.

元素分析値 (C₃₆H₃₉N₂O₁₀Cl · 0.5H₂O) 計算値: C: 61.40, H: 5.73, N: 3.98. 実測値: C: 61.30, H: 5.6, N: 3.98.

【0182】実施例152

5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸

【化163】



(1) 7-ヒドロキシ-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボ

融点 146.1-147.1°C. [α]_D²² = -99.3° (c=0.29, メタノール).

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ: 0.96(3H, s), 1.02(3H, s), 1.07(3H, t, J=7.4Hz), 1.80-1.98(2H, m), 2.02(3H, s), 2.83(1H, dd, J=14.4, 6.0Hz), 3.00(1H, dd, J=14.4, 7.0Hz), 3.54(1H, d, J=13.8Hz), 3.62(3H, s), 3.74(1H, d, J=11.4Hz), 3.88(1H, d, J=11.4Hz), 3.90(3H, s), 3.96(3H, s), 4.12(3H, t, J=6.8Hz), 4.43(1H, m), 4.57(1H, d, J=13.8Hz), 6.31(1H, s), 6.65(1H, d, J=1.8Hz), 6.98(1H, dd, J=7.8, 2.2Hz), 7.05-7.21(3H, m), 7.30-7.40(2H, m), 7.41-7.47(2H, m), 7.93(1H, s).

IR (KBr) 1736, 1678, 1481cm⁻¹.

元素分析値 (C₃₉H₄₃N₂O₁₁Cl · 0.5H₂O) 計算値: C: 6

ン酸メチル1.0 g(4.22mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド 20mlに溶解させ、室温で炭酸カリウム 0.76g(5.48mmol)および2-ヨードプロパン 0.51ml(5.06mmol)を加えた。同温度で14時間攪拌後、40°Cで4時間攪拌した。放冷後、反応液に水 20mlを加え、室温で1時間攪拌した。結晶をろ取り、メタノール：水(4:1)、水で洗浄後、減圧乾燥(50°C)し、7-[(1-メチルエチル)オキシ]-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル1.05gを淡褐色結晶として得た。(収率89.2%)

融点 137.0-137.9°C.

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ: 1.49(6H, d, J=6.2Hz), 4.00(3H, s), 4.91(1H, m), 7.62(1H, s), 7.81(1H, d, J=1.8Hz), 8.22(1H, d, J=1.8Hz).

IR (KBr) 1725, 1586, 1530, 1346, 1319, 1306cm⁻¹. 元素分析値 (C₁₃H₁₃NO₆) 計算値: C; 55.91, H; 4.69, N; 5.02. 実測値: C; 55.77, H; 4.68, N; 5.12. (2) 実施例152-(1)で得られた7-[(1-メチルエチル)オキシ]-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル0.80g(2.87mmol)をテトラヒドロフラン 16mlに溶解させ、窒素置換した。10%バラジウム炭素 160mgを加え、水素を導入した。室温で5時間攪拌後、触媒をろ去し、減圧濃縮した。得られた残さに酢酸エチルを加えた後、4規定塩化水素酢酸エチル 0.72mlを加え室温で1時間攪拌後、結晶をろ取り酢酸エチルで洗浄した。減圧乾燥(50°C)し、5-アミノ-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル塩酸塩0.76gを白色結晶として得た。(収率92.8%)

融点 221.4-222.0°C.

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ: 1.40(6H, d, J=5.8Hz), 3.91(3H, s), 4.79(1H, m), 7.08(1H, d, J=1.8Hz), 7.28(1H, d, J=1.8Hz), 7.82(1H, s).

IR (KBr) 3250-2300, 1752, 1742, 1607, 1561cm⁻¹.

元素分析値 (C₁₃H₁₆NO₄Cl) 計算値: C; 54.65, H; 5.64, N; 4.90. 実測値: C; 54.49, H; 5.81, N; 4.86.

(3) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸1.0g(1.92mmol)をアルゴン雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド 5mlに溶解させた。水冷下でトリエチルアミン 0.21ml(1.96mmol)およびクロロギ酸イソブチル 0.28ml(2.22mmol)を加え、同温度で30分攪拌した。実施例152-(2)で得られた5-アミノ-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル塩酸塩0.55g(1.92mmol)を加えた後、ピリジン 0.25ml(3.08mmol)を滴下した。同温度で2時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた結晶を酢酸エチル(15ml)へキサン(15ml)より再結

晶を行い、減圧乾燥(50°C)し、5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル 0.84gを白色結晶として得た。(収率58.1%)

融点 164.0-167.0°C. [α]_D²² = -101.0° (c=0.30, メタノール).

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ: 0.96(3H, s), 1.03(3H, s), 1.42(6H, d, J=5.8Hz), 2.02(3H, s), 2.84(1H, d, d, J=14.8, 6.6Hz), 3.00(1H, dd, J=14.8, 7.0Hz), 3.54(1H, d, J=14.0Hz), 3.62(3H, s), 3.73(1H, d, J=11.4Hz), 3.88(1H, d, J=11.4Hz), 3.90(3H, s), 3.96(3H, s), 4.38-4.46(1H, m), 4.57(1H, d, J=14.0Hz), 4.79(1H, m), 6.31(1H, s), 6.65(1H, d, J=2.2Hz), 6.95-7.01(1H, m), 7.06-7.21(3H, m), 7.30-7.40(2H, m), 7.41-7.46(2H, m), 7.90(1H, s).

IR (KBr) 1732, 1676, 1481cm⁻¹.

元素分析値 (C₃₉H₄₃N₂O₁₁Cl · 0.5H₂O) 計算値: C; 61.62, H; 5.83, N; 3.68. 実測値: C; 61.41, H; 5.71, N; 3.55.

(4) 実施例152-(3)で得られた5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル0.7g(0.93mmol)をテトラヒドロフラン 7mlおよびエタノール 3mlに溶解させ、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液 1.86mlを加えた後、室温で2時間攪拌した。放冷後、1規定塩酸水溶液を用いて中和後、減圧濃縮し酢酸エチルおよび水を加えて分液した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル(40ml)-へキサン(40ml)で再結晶を行い、減圧乾燥(50°C)し、5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸0.61gを白色結晶として得た。(収率94.2%)

融点 188.6-189.7°C. [α]_D²² = -106.7° (c=0.30, メタノール).

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ: 0.77(3H, s), 0.86(3H, s), 1.37(6H, d, J=5.8Hz), 2.84(2H, d, J=6.6Hz), 3.04-3.20(2H, m), 3.68(1H, d, J=13.8Hz), 3.98(3H, s), 4.28-4.40(2H, m), 4.57(1H, brs), 4.61-4.80(1H, m), 6.11(1H, s), 6.41(1H, d, J=2.2Hz), 7.07-7.24(4H, m), 7.51-7.68(3H, m), 7.75(1H, d, J=8.8Hz), 10.12(1H, s).

IR (KBr) 3700-2300, 1726, 1694, 1572, 1483, 1426cm⁻¹.

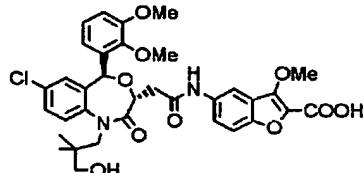
-1.

元素分析値 ($C_{36}H_{39}N_2O_{10}Cl \cdot 0.5H_2O$) 計算値: C; 61.40, H; 5.73, N; 3.89. 実測値: C; 61.27, H; 5.72, N; 3.99.

【0183】実施例153

5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-7-クロロ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸

【化164】



(1) 2-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸 15g (81.91mmol) をエタノール 150ml に溶解させ、濃硫酸 3.0ml を加えた。加熱還流下で 72 時間攪拌した。放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50ml を加え、更に水 50ml を加えた。室温で 30 分攪拌後、結晶をろ取り、50% エタノール水溶液、水で洗浄した。減圧乾燥 (50°C) し、2-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸エチル 14.2g を淡黄白色結晶として得た。(収率 82.0%)

融点 99.6-99.8°C.

1H -NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.47 (3H, t, $J=7.0Hz$), 4.49 (2H, q, $J=7.0Hz$), 7.09 (1H, d, $J=9.2Hz$), 8.34 (1H, dd, $J=9.2, 2.6Hz$), 8.80 (1H, d, $J=2.6Hz$).

IR (KBr) 1682, 1626, 1586, 1478, 1345 cm^{-1} .

元素分析値 ($C_9H_9NO_5$) 計算値: C; 51.19, H; 4.30, N; 6.63. 実測値: C; 51.13, H; 4.31, N; 6.50.

(2) 実施例153-(1)で得られた2-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸エチル 13g (61.41mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド 195ml に溶解させ、炭酸カリウム 15.35g (110.53mmol) およびプロモ酢酸エチル 8.9ml (79.83mmol) を加えた。室温で 17 時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えた後分液した。水層に酢酸エチルを加えて抽出後、有機層をあわせ水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、得られた第一画分および第二画分をそれぞれメタノールより再結晶を行い、減圧乾燥 (50°C) し、2-[(2-エトキシ-2-オキソエチル)オキシ]-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 1.55g を白色結晶として得 (収率 7.6%)、2-[(2-エトキシ-2-オキソエチル)オキシ]-5-ニトロ安息香酸エチル 11.7g を淡黄白色結晶として得た。(収率 63.9%)

2-[(2-エトキシ-2-オキソエチル)オキシ]-5-ニトロ-1-

ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル

融点 113.7-113.8°C.

1H -NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.0Hz$), 1.45 (3H, t, $J=7.0Hz$), 4.25 (2H, q, $J=7.0Hz$), 4.47 (2H, q, $J=7.0Hz$), 5.13 (2H, s), 7.59 (1H, d, $J=9.0Hz$), 8.38 (1H, dd, $J=9.0, 2.6Hz$), 8.78 (1H, d, $J=2.6Hz$).

IR (KBr) 1752, 1717, 1537, 1345 cm^{-1} .

元素分析値 ($C_{15}H_{15}NO_8$) 計算値: C; 53.42, H; 4.48, N; 4.15. 実測値: C; 53.39, H; 4.36, N; 4.18. 2-[(2-エトキシ-2-オキソエチル)オキシ]-5-ニトロ安息香酸エチル

融点 77.9-78.0°C.

1H -NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.2Hz$), 1.42 (3H, t, $J=8.0Hz$), 4.29 (2H, q, $J=7.2Hz$), 4.41 (2H, q, $J=8.0Hz$), 4.84 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J=9.2Hz$), 8.33 (1H, dd, $J=9.2, 3.0Hz$), 8.71 (1H, d, $J=3.0Hz$).

IR (KBr) 2986, 1732, 1713, 1614, 1588, 1526 cm^{-1} .

元素分析値 ($C_{13}H_{15}NO_7$) 計算値: C; 52.53, H; 5.09, N; 4.71. 実測値: C; 52.44, H; 5.12, N; 4.79.

(3) 実施例153-(2)で得られた2-[(2-エトキシ-2-オキソエチル)オキシ]-5-ニトロ安息香酸エチル 8.0g (26.91mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド 80ml に溶解させ、氷冷下で 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン 6.0ml (40.37mmol) を加えた。室温に昇温し、5 時間攪拌した。氷冷下で 6 規定塩酸水溶液を加えて中和後、酢酸エチルを加え分液した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶にジイソプロピルエーテル 300ml を加え再結晶を行い、減圧乾燥 (50°C) し、3-ヒドロキシ-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 4.55g を白色結晶として得た。(収率 67.3%)

融点 186.1-186.3°C.

1H -NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.48 (3H, t, $J=7.4Hz$), 4.52 (2H, q, $J=7.4Hz$), 7.59 (1H, d, $J=9.4Hz$), 8.40 (1H, dd, $J=9.4, 2.6Hz$), 8.71 (1H, d, $J=2.6Hz$).

IR (KBr) 3484, 3350, 1725, 1611, 1534, 1346 cm^{-1} .

元素分析値 ($C_{11}H_9NO_6$) 計算値: C; 52.60, H; 3.61, N; 5.58. 実測値: C; 52.50, H; 3.73, N; 5.47.

(4) 実施例153-(3)で得られた3-ヒドロキシ-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 1.0 g (3.98mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド 10ml に溶解させ、室温で 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン 1.07ml (7.17mmol) およびヨードメタン 0.28ml (5.97mmol) を加えた。同温度で 4 時間攪拌後、反応液に 1 規定塩酸水溶液を加えて中和後、水、酢酸エチルを加え分液した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製後、減圧乾燥 (50°C) し、3-メトキシ-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 0.85g を白色結晶と

して得た。(収率80.5%)

融点 90.0-90.4°C.

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ: 1.46(3H, t, J=7.4Hz), 4.32(3H, s), 4.48(2H, q, J=7.4Hz), 7.61(1H, d, J=9.0Hz), 8.37(1H, dd, J=9.0, 2.2Hz), 8.73(1H, d, J=2.2Hz).

IR (KBr) 1717, 1534, 1345cm⁻¹.

元素分析値 (C₁₂H₁₁NO₆) 計算値: C: 54.34, H: 4.18, N: 5.28. 実測値: C: 54.20, H: 4.36, N: 5.45. (5)実施例153-(4)で得られた3-メトキシ-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 0.95 g(3.58mmol)を酢酸エチル 10mlに溶解させ、窒素置換した。10%バラジウム炭素 95mgを加え、水素を導入した。室温で3時間攪拌後、触媒をろ去し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製した。得られた結晶375mgに酢酸エチルを加えた後、4規定塩化水素酢酸エチル 0.40mlを加え室温で1時間攪拌後、結晶をろ取り酢酸エチルで洗浄した。減圧乾燥(50°C)し、5-アミノ-3-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル塩酸塩 0.27gを白色結晶として得た。(収率27.8%)

融点 267.4-267.5°C.

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ: 1.00(3H, t, J=7.4Hz), 3.86(3H, s), 4.01(2H, q, J=7.4Hz), 7.09(1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 7.41(1H, d, J=8.8Hz), 7.43(1H, d, J=2.2Hz).

IR (KBr) 3300-2700, 1713, 1581, 1547cm⁻¹.

元素分析値 (C₁₂H₁₄NO₄Cl) 計算値: C: 53.05, H: 5.19, N: 5.16. 実測値: C: 52.97, H: 4.89, N: 4.88.

(6) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸0.38g(0.74mmol)をテトラヒドロフラン 5mlに溶解させ、N, N-ジメチルホルムアミド 1滴を加えた。室温で塩化チオニル0.08ml(1.10mmol)を加えた後、1.5時間攪拌後、減圧濃縮し、テトラヒドロフラン 5mlに溶解させた。実施例153-(5)で得られた5-アミノ-3-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル塩酸塩 0.2g(0.74mmol)をテトラヒドロフラン 5mlに溶解させ、トリエチルアミン0.26ml(1.84mmol)を加えた。先に調製した酸クロライド溶液を室温で滴下後、同温度で2時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えて分液後、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製後、減圧乾燥(50°C)し、5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-3-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸 281mgを白色結晶として得た。(収率77.6%)

元素分析値 (C₂₁H₂₁NO₆) 計算値: C: 54.34, H: 4.18, N: 5.28. 実測値: C: 54.20, H: 4.36, N: 5.45.

〔α〕_D²² = -90.4° (c=0.39, メタノール).

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ: 0.96(3H, s), 1.02(3H, s), 1.43(3H, t, J=7.4Hz), 2.02(3H, s), 2.86(1H, d, J=14.0, 5.8Hz), 3.02(1H, dd, J=14.0, 7.4Hz), 3.54(1H, d, J=11.4Hz), 3.62(3H, s), 3.73(1H, d, J=11.4Hz), 3.88(1H, d, J=11.4Hz), 3.89(3H, s), 4.22(3H, s), 4.37-4.52(3H, m), 4.57(1H, d, J=14.4Hz), 6.31(1H, s), 6.65(1H, d, J=1.8Hz), 6.98(1H, dd, J=7.2, 1.8Hz), 7.00-7.21(2H, m), 7.30-7.45(4H, m), 8.04(1H, s), 8.17(1H, d, J=1.8Hz).

IR (KBr) 3337, 1750-1650, 1481cm⁻¹.

元素分析値 (C₃₈H₄₁N₂O₁₁Cl · 0.2H₂O) 計算値: C: 61.61, H: 5.63, N: 3.78. 実測値: C: 61.60, H: 5.40, N: 3.54.

(7) 実施例153-(6)で得られた5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-3-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 0.4g(0.54mmol)をテトラヒドロフラン 4mlおよびエタノール 1mlに溶解させ、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液 0.81mlを加えた後、同温度で17時間攪拌した。1規定塩酸水溶液を用いて中和後、減圧濃縮し酢酸エチルおよび水を加えて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、減圧乾燥(50°C)し、5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-7-クロロ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ-3-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸 281mgを白色結晶として得た。(収率77.6%)

融点 175.4-176.3°C. 〔α〕_D²² = -97.1° (c=0.44, メタノール).

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ: 0.67(3H, s), 1.06(3H, s), 2.89(1H, dd, J=14.2, 5.8Hz), 3.05(1H, dd, J=14.2, 7.4Hz), 3.19(1H, d, J=12.0Hz), 3.41(1H, d, J=14.6Hz), 3.62(3H, s), 3.63(1H, d, J=12.0Hz), 3.90(3H, s), 4.30(3H, s), 4.41-4.50(1H, m), 4.50(1H, d, J=14.6Hz), 6.21(1H, s), 6.63(1H, d, J=1.8Hz), 6.95-7.03(1H, m), 7.10-7.20(2H, m), 7.30-7.50(4H, m), 8.05(1H, s), 8.26(1H, brs).

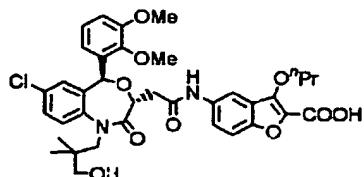
IR (KBr) 3500-2700, 1661, 1580, 1481cm⁻¹.

元素分析値 (C₃₄H₃₅N₂O₁₀Cl · H₂O) 計算値: C: 59.61, H: 5.44, N: 4.09. 実測値: C: 59.42, H: 5.14, N: 4.09.

【0184】実施例154

5-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-プロポキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸

【化165】



(1) 3-ヒドロキシ-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 1.0 g (3.36mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 10ml に溶解させ、室温で 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン 1.07ml (7.17mmol) およびヨード n-ブロバン 0.58ml (5.97mmol) を加えた。同温度で 20時間攪拌後、反応液に 1 規定塩酸水溶液を加えて中和後、水、酢酸エチルを加え分液した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製後、減圧乾燥(50°C)し、5-ニトロ-3-プロポキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 0.96g を淡褐色結晶として得た。(収率82.2%)

融点 107.0-107.1°C.

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.11 (3H, t, J=7.4Hz), 1.45 (3H, t, J=7.0Hz), 1.81-1.99 (2H, m), 4.40-4.53 (4H, m), 7.61 (1H, d, J=9.2Hz), 8.36 (1H, dd, J=9.2, 2.2Hz), 8.69 (1H, d, J=2.2Hz).

IR (KBr) 1717, 1597, 1526, 1343cm⁻¹.

元素分析値 (C₁₄H₁₅NO₆) 計算値: C; 57.34, H; 5.16, N; 4.78. 実測値: C; 57.12, H; 5.20, N; 4.56.

(2) 実験例154-(1)で得られた5-ニトロ-3-プロポキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 0.6 g (2.05mmol) を酢酸エチル 12ml に溶解させ、窒素置換した。10%バラジウム炭素 60mg を加え、水素を導入した。室温で 2時間攪拌後、触媒をろ去し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製した。得られた結晶 (565mg) に酢酸エチルを加えた後、4 規定塩化水素酢酸エチル 0.54ml を加え室温で 30 分攪拌後、結晶をろ取し酢酸エチルで洗浄した。減圧乾燥(50°C)し、5-アミノ-3-プロポキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル塩酸塩 0.57g を白色結晶として得た。(収率92.3%)

融点 183.0-183.3°C.

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ: 1.03 (3H, t, J=7.4Hz), 1.33 (3H, t, J=7.4Hz), 1.65-1.86 (2H, m), 4.34 (2H, q, J=7.4Hz), 4.37 (2H, t, J=6.6Hz), 7.45 (1H, dd, J=9.2, 1.8Hz), 7.76 (1H, d, J=9.2Hz), 7.77 (1H, d, J=1.8Hz).

Hz).

IR (KBr) 3400-2600, 1726, 1584, 1485cm⁻¹.

元素分析値 (C₁₄H₁₈NO₄Cl) 計算値: C; 56.10, H; 6.05, N; 4.67. 実測値: C; 55.95, H; 6.35, N; 4.51.

(3) (3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 0.5g (0.96mmol) をテトラヒドロフラン 5ml に溶解させ、N, N-ジメチルホルムアミド 1滴を加えた。室温で塩化チオニル 0.11ml (1.44mmol) を加えた後、2時間攪拌後減圧濃縮し、テトラヒドロフラン 5ml に溶解させた。実験例154-(2)で得られた5-アミノ-3-プロポキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル塩酸塩 0.29g (0.96mmol) をテトラヒドロフラン 5ml に溶解させ、トリエチルアミン 0.34ml (2.40mmol) を加えた。先に調製した酸クロライド溶液を室温で滴下後、同温度で 2時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えて分液後、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製後、減圧乾燥(50°C)し、5-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-プロポキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 579mg を無色泡状物質として得た。(収率78.7%)

[α]_D²² = -86.8° (c=0.23, メタノール).

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 0.97 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.07 (3H, t, J=7.4Hz), 1.43 (3H, t, J=7.2Hz), 2.02 (3H, s), 2.86 (1H, dd, J=14.0, 5.6Hz), 3.02 (1H, d, d, J=14.0, 7.0Hz), 3.54 (1H, d, J=14.4Hz), 3.62 (3H, s), 3.73 (1H, d, J=11.0Hz), 3.88 (1H, d, J=11.0Hz), 4.00 (3H, s), 4.31-4.50 (5H, m), 4.57 (1H, d, J=14.4Hz), 6.32 (1H, s), 6.65 (1H, d, J=1.8Hz), 6.98 (1H, d, d, J=7.2, 1.8Hz), 7.09-7.21 (2H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 8.02 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=1.4Hz).

IR (KBr) 3324, 1750-1670, 1481cm⁻¹.

元素分析値 (C₂₀H₂₄N₂O₁₁Cl) 計算値: C; 62.78, H; 5.93, N; 3.66. 実測値: C; 62.69, H; 5.76, N; 3.50.

(4) 実験例154-(3)で得られた5-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-プロポキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 0.45g (0.59mmol) をテトラヒドロフラン 4ml およびエタノール 1ml に溶解させ、室温で 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.88ml を加えた後、同温度で 17時間攪拌した。1 規定塩酸水溶液を用いて中和後、減圧濃縮し酢酸エチルおよび水を

加えて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-プロポキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸 148mgを淡黄色泡状物質として得た。(収率36.2%)

$[\alpha]_D^{22} = -107.2^\circ$ (c=0.14, メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 0.67(3H, s), 1.00-1.10(6H, m), 1.78-1.91(2H, m), 2.90(1H, dd, $J=14.2, 5.8\text{Hz}$), 3.06(1H, dd, $J=14.2, 7.8\text{Hz}$), 3.20(1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.41(1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 3.60(3H, s), 3.63(1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.89(3H, s), 4.40-4.60(4H, m), 6.20(1H, s), 6.62(1H, s), 6.98(1H, dd, $J=6.8, 2.6\text{Hz}$), 7.05-7.21(2H, m), 7.31-7.43(4H, m), 8.18(1H, s), 8.32(1H, brs)。

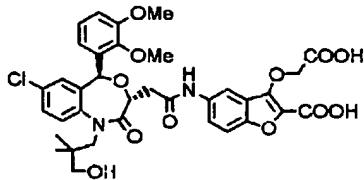
IR (KBr) 3600-2700, 1659, 1574, 1481cm⁻¹。

元素分析値 ($\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Cl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C: 62.20, H: 5.65, N: 4.03. 実測値: C: 61.60, H: 5.75, N: 3.77.

【0185】実施例155

5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-[(カルボキシメチル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸

【化166】



(1) 3-[(カルボキシメチル)オキシ]-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 0.74 g (2.23mmol)を酢酸エチル 12mlに溶解させ、窒素置換した。10%パラジウム炭素 74mgを加え、水素を導入した。室温で3時間攪拌後、触媒をろ去し、減圧濃縮した。得られた残さに酢酸エチルを加えた後、4規定塩化水素酢酸エチル 0.56mlを加え室温で1時間攪拌後、結晶をろ取し酢酸エチルで洗浄した。減圧乾燥(50°C)し、5-アミノ-3-[(カルボキシメチル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル塩酸塩 0.53gを白色結晶として得た。(収率69.3%)

融点 152.7-154.6°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6) δ : 1.20(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.35(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.17(2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 4.36(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.16(2H, s), 7.52(1H, dd, $J=8.8, 1.8\text{Hz}$), 7.75-7.83(2H, m).

IR (KBr) 3250-2600, 1767, 1753, 1732, 1583cm⁻¹.

元素分析値 ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}$) 計算値: C: 52.41, H: 5.28, N: 4.07. 実測値: C: 52.23, H: 5.28, N: 3.98.

(2) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 0.6g(1.16mmol)をテトラヒドロフラン 6mlに溶解させ、N,N-ジメチルホルムアミド 1滴を加えた。室温で塩化チオニル0.11ml(1.51mmol)を加えた後、2時間攪拌後減圧濃縮し、テトラヒドロフラン 5mlに溶解させた。実施例155-(1)で得られた5-アミノ-3-[(カルボキシメチル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル塩酸塩 0.4g(1.16mmol)をテトラヒドロフラン 5mlに溶解させ、トリエチルアミン0.41ml(2.91mmol)を加えた。先に調製した酸クロライド溶液を室温で滴下後、同温度で1時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えて分液後、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製後、減圧乾燥(50°C)し、5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-[(カルボキシメチル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 476mgを無色泡状物質として得た。(収率51.0%)

$[\alpha]_D^{22} = -81.4^\circ$ (c=0.40, メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 0.96(3H, s), 1.01(3H, s), 1.25(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.43(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.99(3H, s), 2.88(1H, dd, $J=14.8, 5.0\text{Hz}$), 3.09(1H, d, $J=14.8, 7.6\text{Hz}$), 3.57(1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 3.61(3H, s), 3.78(1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.86(1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.88(3H, s), 4.24(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 4.39-4.51(3H, m), 4.57(1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 5.01(2H, s), 6.31(1H, s), 6.65(1H, s), 6.97(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.00-7.24(2H, m), 7.27-7.45(4H, m), 8.05(1H, s), 8.56(1H, s).

IR (KBr) 3295, 1760-1650, 1559, 1481cm⁻¹.

元素分析値 ($\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$) 計算値: C: 60.85, H: 5.60, N: 3.46. 実測値: C: 60.82, H: 5.63, N: 3.38.

(3) 実施例155-(2)で得られた5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-[(カルボキシメチル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 0.3g(0.37mmol)をテトラヒドロフラン 3mlおよびエタノール 1mlに溶解させ、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液0.56mlを加えた後、同温度で1時間攪拌した。1規定塩酸水溶液を用いて中和後、減圧濃縮し酢酸

エチルおよび水を加えて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残さをメタノール-酢酸エチルで再結晶を行い、減圧乾燥(50°C)し、5-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-[(カルボキシメチル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸 190mgを白色結晶として得た。(収率72.1%)
融点 193.0-195.5°C. $[\alpha]_D^{22} = -98.6^\circ$ (c=0.28, メタノール)。

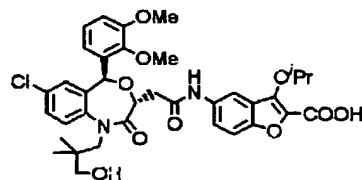
¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ : 0.76(3H, s), 0.86(3H, s), 2.80-2.91(2H, m), 3.05-3.20(2H, m), 3.70(1H, d, J=13.2Hz), 3.84(3H, s), 4.28-4.41(2H, m), 4.59(1H, brs), 4.75(2H, s), 6.11(1H, s), 6.41(1H, d, J=2.2Hz), 7.10-7.20(3H, m), 7.50-7.60(3H, m), 7.77(1H, d, J=8.8Hz), 8.31(1H, d, J=1.2Hz), 10.32(1H, s). IR (KBr) 3800-2600, 1750-1500, 1481cm⁻¹.

元素分析値 (C₃₅H₃₅N₂O₁₂Cl) 計算値: C : 59.12, H : 4.96, N : 3.94. 実測値: C : 59.23, H : 5.23, N : 3.78.

【0186】実施例156

5-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-[(1-メチルエチル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸

【化167】



(1) 3-ヒドロキシ-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 1.0 g (3.98mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド 10mlに溶解させ、室温で1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン 1.07ml (7.17mmol) および2-ヨードプロパン 0.58ml (5.97mmol) を加えた。同温度で20時間攪拌後、反応液に1規定塩酸水溶液を加えて中和後、水、酢酸エチルを加え分液した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製後、減圧乾燥(50°C)し、3-[(1-メチルエチル)オキシ]-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 0.76gを白色結晶として得た。(収率65.1%)
融点 122.3-122.4°C.

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.43(3H, s), 1.45(3H, t, J=7.2Hz), 1.46(3H, s), 4.47(2H, q, J=7.2Hz), 4.95

(1H, m), 7.61(1H, d, J=9.0Hz), 8.36(1H, dd, J=9.0, 2.2Hz), 8.63(1H, d, J=2.2Hz).

IR (KBr) 1717, 1574, 1532, 1345cm⁻¹.

元素分析値 (C₁₄H₁₅NO₆) 計算値: C : 57.34, H : 5.16, N : 4.78. 実測値: C : 57.06, H : 5.17, N : 4.68.

(2) 実施例156-(1)で得られた[(1-メチルエチル)オキシ]-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 0.67 g (2.28mmol) を酢酸エチル 12mlに溶解させ、窒素置換した。10%バラジウム炭素 67mgを加え、水素を導入した。室温で2時間攪拌後、触媒をろ去し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製した。得られた褐色油状物(596mg)に酢酸エチルを加えた後、4規定塩化水素酢酸エチル 0.57mlを加え室温で30分攪拌後、結晶をろ取し酢酸エチルで洗浄した。減圧乾燥(50°C)し、5-アミノ-3-[(1-メチルエチル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル塩酸塩 0.53gを白色結晶として得た。(収率79.4%)

融点 213.9-214.0°C.

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ : 1.33(3H, s), 1.34(3H, t, J=7.2Hz), 1.38(3H, s), 4.35(2H, q, J=7.2Hz), 4.79(1H, m), 7.53(1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 7.80(1H, d, J=8.8Hz), 7.82(1H, d, J=2.2Hz).

IR (KBr) 3200-2600, 1719, 1595cm⁻¹.

元素分析値 (C₁₄H₁₈NO₄Cl) 計算値: C : 56.10, H : 6.05, N : 4.67. 実測値: C : 56.14, H : 6.13, N : 4.67.

(3) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸0.5g (0.96mmol) をテトラヒドロフラン 5mlに溶解させ、N, N-ジメチルホルムアミド 1滴を加えた。室温で塩化チオニル0.11ml (1.44mmol) を加えた後、2時間攪拌後減圧濃縮し、テトラヒドロフラン 5mlに溶解させた。実施例156-(2)で得られた5-アミノ-3-[(1-メチルエチル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル塩酸塩 0.29g (0.96mmol) をテトラヒドロフラン 5mlに溶解させ、トリエチルアミン0.34ml (2.40mmol) を加えた。先に調製した酸クロライト溶液を室温で滴下後、同温度で2時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えて分液後、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製後、減圧乾燥(50°C)し、5-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-[(1-メチルエチル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 459mgを無色泡状物質として得た。(収率62.4%)

$[\alpha]_D^{22} = -89.0^\circ$ (c=0.39, メタノール).

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 0.96(3H, s), 1.02(3H, s), 1.38(3H, s), 2.03(3H, s), 1.40(3H, s), 1.43(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.02(3H, s), 2.86(1H, dd, $J=13.8, 5.8\text{Hz}$), 3.02(1H, dd, $J=13.8, 7.2\text{Hz}$), 3.54(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 3.62(3H, s), 3.73(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.88(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 4.00(3H, s), 4.35-4.50(3H, m), 4.57(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 4.84(1H, m), 6.14(1H, s), 6.65(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.99(1H, dd, $J=7.2, 1.8\text{Hz}$), 7.10-7.21(2H, m), 7.30-7.46(4H, m), 8.00-8.06(2H, m).

IR (KBr) 3330, 1750-1670, 1481cm⁻¹.

元素分析値 ($\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{Cl}$) 計算値: C: 62.78, H: 5.93, N: 3.66. 実測値: C: 62.60, H: 6.14, N: 3.50.

(4) 実施例156-(3)で得られた5-[([(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-[(1-メチルエチル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 0.35g(0.46mmol)をテトラヒドロフラン3.5mlおよびエタノール1mlに溶解させ、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液0.68mlを加えた後、40°Cで3.5時間攪拌した。1規定塩酸水溶液を用いて中和後、減圧濃縮し酢酸エチルおよび水を加えて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残さを酢酸エチルへキサンで再結晶を行い、減圧乾燥(50°C)し、5-[([(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-[(1-メチルエチル)オキシ]-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸 183mgを白色結晶として得た。(収率57.6%)

融点 174.2-174.9°C. $[\alpha]_D^{22} = -93.8^\circ$ (c=0.39, メタノール).

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.77(3H, s), 0.86(3H, s), 1.29(3H, s), 1.32(3H, s), 2.86(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.01-3.21(2H, m), 3.52(3H, s), 3.67(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 3.84(3H, s), 4.28-4.40(2H, m), 4.56(1H, br s), 4.79(1H, m), 6.11(1H, s), 6.40(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.07-7.61(3H, m), 7.75(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 10.23(1H, s).

IR (KBr) 3700-2300, 1686, 1655, 1586, 1551, 1481cm⁻¹.

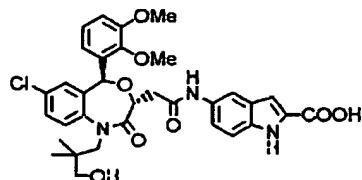
元素分析値 ($\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Cl} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C: 62.04, H: 5.67, N: 4.02. 実測値: C: 61.84, H: 5.69, N: 3.81.

【0187】実施例157

5-[([(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,

3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1H-インドール-2-カルボン酸

【化168】



(1) 5-ニトロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル1.5g (6.41mmol)を酢酸エチル30mlに溶解させ、窒素置換した。10%パラジウム炭素300mgを仕込み、水素を導入した。室温で3時間攪拌後、触媒をろ去し、減圧濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチルへキサンで再結晶を行い、減圧乾燥(50°C)し、5-アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル865mgを茶色結晶として得た。(収率6.1%)

融点 131.6-132.6°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.40(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.39(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 6.81(1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 6.94(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.00-7.05(1H, m), 7.24(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

IR (KBr) 3400-3090, 1696, 1532, 1235cm⁻¹.

元素分析値 ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$) 計算値: C: 64.69, H: 5.92, N: 13.72. 実測値: C: 64.68, H: 5.96, N: 13.82.

(2) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸1.0g(1.92mmol)をテトラヒドロフラン10mlに溶解させ、N,N-ジメチルホルムアミド1滴を加えた。室温で塩化チオニル0.21ml(2.89mmol)を加えた後、2時間攪拌後減圧濃縮し、テトラヒドロフラン5mlに溶解させた。実施例157-(1)で得られた5-アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル0.39g(1.92mmol)をテトラヒドロフラン10mlに溶解させ、トリエチルアミン0.4ml(2.89mmol)を加えた。先に調製した酸クロライド溶液を室温で滴下後、同温度で3時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えて分液後、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、得られた粗結晶を酢酸エチルへキサンで再結晶を行い、減圧乾燥(50°C)し、5-[([(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1H-インドール-2-カルボン酸エチル860mgを白色結晶として得た。(収率63.3%)

融点 200.5-200.6°C. $[\alpha]_D^{22} = -90.9^\circ$ (c=0.32, メタ

ノール)。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 0.96(3H, s), 1.03(3H, s), 1.42(3H, t, J=7.4Hz), 2.03(3H, s), 2.85(1H, d d, J=14.2, 5.8Hz), 3.02(1H, dd, J=14.2, 6.8Hz), 3.54(1H, d, J=13.8Hz), 3.62(3H, s), 3.74(1H, d, J=11.0Hz), 3.88(1H, d, J=11.0Hz), 3.89(3H, s), 4.30-4.50(3H, m), 4.57(1H, d, J=13.8Hz), 6.31(1H, s), 6.64(1H, d, J=1.8Hz), 6.98(1H, dd, J=7.6, 1.8Hz), 7.07-7.24(3H, m), 7.28-7.39(4H, m), 7.85(1H, s), 7.96(1H, s), 8.86(1H, brs).

IR (KBr) 3343, 1723, 1653, 1481cm⁻¹.

元素分析値 (C₂₃H₂₄N₂O₉Cl) 計算値: C; 62.93, H; 5.71, N; 5.95. 実測値: C; 62.98, H; 5.54, N; 5.65.

(3) 実施例157-(2)で得られた5-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1H-インドール-2-カルボン酸エチル 0.5g(0.71mmol)をテトラヒドロフラン 5ml およびエタノール 1.5ml に溶解させ、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液 1.06mlを加えた後、45°Cで4時間攪拌した。1規定塩酸水溶液を用いて中和後、減圧濃縮し酢酸エチルおよび水を加えて分液した。有機層を饱和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残さを酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、減圧乾燥(50°C)し、5-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1H-インドール-2-カルボン酸 860mgを白色結晶として得た。(收率63.3%)

融点 200.5-200.6°C. [α]_D²² = -107.2° (c=0.29, メタノール)。

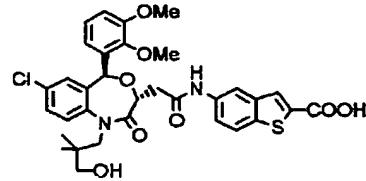
¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 0.63(3H, s), 1.01(3H, s), 2.80-3.00(1H, m), 3.01-3.15(1H, m), 3.20(1H, d, J=11.6Hz), 3.33(1H, d, J=13.8Hz), 3.57(3H, s), 3.64(1H, d, J=11.6Hz), 3.86(3H, s), 4.40-4.60(2H, m), 6.18(1H, s), 6.59(1H, s), 6.95(1H, d, J=7.6Hz), 7.10(1H, d, J=7.6Hz), 7.12-7.40(6H, m), 7.78(1H, brs), 8.14(1H, brs), 9.38(1H, brs).

IR (KBr) 3343, 1723, 1653, 1481cm⁻¹.

元素分析値 (C₃₃H₃₄N₂O₈Cl · H₂O) 計算値: C; 60.60, H; 5.55, N; 6.42. 実測値: C; 60.54, H; 5.51, N; 6.18.

【0188】実施例158

5-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸
【化169】



(1) 2-フルオロ-5-ニトロベンズアルデヒド 4.5g(26.61mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド 45mlに溶解させ、炭酸カリウム 7.36g(53.22mmol)を加えた。室温でチオグリコール酸エチル3.06ml(27.94mmol)を加え、1時間攪拌した。氷冷下で、6規定塩酸水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて水、饱和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶にメタノールを加え、室温で2時間攪拌後、結晶をろ取した。減圧乾燥(50°C)し、5-ニトロ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸エチル6.36gを白色結晶として得た。(收率95.1%)融点 168.6-168.7°C.

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.44(3H, t, J=7.0Hz), 4.45(2H, q, J=7.0Hz), 8.00(1H, d, J=9.0Hz), 8.19(1H, s), 8.31(1H, dd, J=9.0, 2.2Hz), 8.79(1H, d, J=2.2Hz).

IR (KBr) 1701, 1532, 1348, 1304cm⁻¹.

元素分析値 (C₁₁H₉NO₄S) 計算値: C; 52.58, H; 3.61, N; 5.57. 実測値: C; 52.33, H; 3.53, N; 5.58.

(2) 実施例158-(1)で得られた5-ニトロ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸エチル2.5g(9.95mmol)をテトラヒドロフラン 50mlに溶解させ、窒素置換した。10%パラジウム炭素 1.0gを仕込み、水素を導入した。室温で3時間攪拌後、触媒をろ去し、減圧濃縮した。得られた残さに酢酸エチルを加えた後、4規定塩化水素酢酸エチル 4.29mlを加え室温で1時間攪拌後、結晶をろ取し酢酸エチルで洗浄した。減圧乾燥(50°C)し、5-アミノ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸エチル塩酸塩 2.24gを白色結晶として得た。(收率87.0%)融点 250.0-251.1°C.

¹H-NMR (200MHz, CD₃OD) δ: 1.41(3H, t, J=7.4Hz), 4.42(2H, q, J=7.4Hz), 7.49(1H, dd, J=8.6, 2.2Hz) 8.00(1H, d, J=2.2Hz), 8.14(1H, d, J=8.6Hz), 8.17(1H, s).

IR (KBr) 3250-2330, 1721, 1707, 1532, 1514, 1294cm⁻¹.

元素分析値 (C₁₁H₁₂NO₂SCl) 計算値: C; 51.26, H; 4.69, N; 5.43. 実測値: C; 51.28, H; 4.77, N; 5.51.

(3) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 1.0g(1.92mmol)をテトラヒドロフラン 10mlに溶解させ、N, N-ジメチルホルムアミド 1滴を

加えた。室温で塩化チオニル0.21ml(2.89mmol)を加えた後、2時間攪拌後減圧濃縮し、テトラヒドロフラン5mlに溶解させた。実施例158-(2)で得られた5-アミノ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸エチル塩酸塩 0.5g(1.92mmol)をテトラヒドロフラン10mlに懸濁させ、トリエチルアミン0.67ml(4.81mmol)を加えた。先に調製した酸クロライド溶液を室温で滴下後、同温度で2時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えて分液後、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、5-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸エチル 1.0gを無色泡状物質として得た。(收率71.9%)

$[\alpha]_D^{22} = -79.6^\circ$ (c=0.43, メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 0.97(3H, s), 1.02(3H, s), 1.42(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.02(3H, s), 2.88(1H, d, d, $J=13.8, 5.4\text{Hz}$), 3.04(1H, dd, $J=13.8, 7.2\text{Hz}$), 3.5(1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 3.62(3H, s), 3.74(1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.88(1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 4.41(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.38-4.50(1H, m), 4.57(1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 6.32(1H, s), 6.65(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.99(1H, d d, $J=7.6, 2.2\text{Hz}$), 7.13(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.20(1H, d d, $J=7.6, 2.2\text{Hz}$), 7.30-7.38(2H, m), 7.43(1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.98(1H, s), 8.11(1H, s), 8.21(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)。

IR (KBr) 3328, 1750-1650, 1481, 1283, 1246 cm^{-1} 。

元素分析値 ($\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_9\text{ClIS}$) 計算値: C; 61.45, H; 5.44, N; 3.87. 実測値: C; 61.15, H; 5.64, N; 3.91.

(4) 実施例158-(3)で得られた5-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸エチル 0.7g(0.97mmol)をテトラヒドロフラン7mlおよびエタノール2mlに溶解させ、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液1.45mlを加えた後、40°Cで4時間攪拌した。放冷後、1規定塩酸水溶液を用いて中和後、減圧濃縮し酢酸エチルおよび水を加えて分液した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル(40ml)-ヘキサン(20ml)で再結晶を行い、減圧乾燥(50°C)し、5-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸0.377gを白色結晶として

得た。(收率59.6%)

融点 180.0-181.0°C. $[\alpha]_D^{22} = -91.7^\circ$ (c=0.30, メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 0.67(3H, s), 1.06(3H, s), 2.91(1H, dd, $J=14.6, 5.6\text{Hz}$), 3.10(1H, dd, $J=14.6, 8.0\text{Hz}$), 3.21(1H, d, $J=12.8\text{Hz}$), 3.41(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 3.61(3H, s), 3.64(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 3.89(3H, s), 4.45-4.60(2H, m), 6.21(1H, s), 6.63(1H, s), 6.99(1H, dd, $J=7.4, 2.6\text{Hz}$), 7.10-7.22(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.94(1H, s), 8.10(1H, s), 8.24(1H, s).

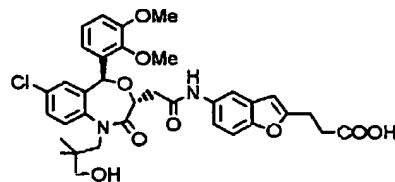
IR (KBr) 3600-2400, 1740-1600, 1524, 1481, 1281 cm^{-1} .

元素分析値 ($\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_8\text{ClIS} \cdot \text{H}_2\text{O}$) 計算値: C; 59.06, H; 5.26, N; 4.17. 実測値: C; 59.27, H; 5.24, N; 3.99.

【0189】実施例159

3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1-ベンゾフラン-2-イル]プロピオニ酸

【化170】



(1) 5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸 4.0g(19.3mmol)をテトラヒドロフラン40mlに溶解させ、N-メチルモルホリン2.55ml(23.17mmol)を加えた。氷冷下、クロロ炭酸エチル2.22ml(23.17mmol)を滴下し、30分攪拌した。-40°Cで水素化ホウ素ナトリウム2.19g(57.93mmol)のN, N-ジメチルモルホムアミド(40ml)溶液を滴下し、同温度で2時間攪拌した。1規定塩酸水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製後、減圧乾燥(50°C)し、(5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-イル)メタノール3.4gを淡黄色結晶として得た。(收率91.2%)

融点 115.3-116.3°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 2.04(1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.84(2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 6.83(1H, s), 7.55(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.23(1H, dd, $J=9.0, 2.2\text{Hz}$), 8.50(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

IR (KBr) 3517, 3108, 1507, 1352 cm^{-1} .

元素分析値 ($\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_4$) 計算値: C; 55.96, H; 3.65, N; 7.25. 実測値: C; 55.72, H; 3.49, N; 7.35.

(2) 実施例159-(1)で得られた(5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-イル)メタノール3.4gをヘキサン:酢酸エチル=1:1で溶解し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製後、減圧乾燥(50°C)し、5-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1-ベンゾフラン-2-イル]プロピオニ酸を得た。

ン-2-イル)メタノール 0.19g(0.98mmol)をテトラヒドロフラン 4mlに溶解させた。室温で二酸化マンガン 0.86g(9.84mmol)を加え、60°Cで15時間攪拌した。セライトを用いて不溶物をろ去後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製後、減圧乾燥(50°C)し、2-ホルミル-5-ニトロ-1-ベンゾフラン 0.16gを淡黄色結晶として得た。(収率85.0%)

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ: 7.72(1H, s), 7.75(1H, t, J=9.4Hz), 8.45(1H, dd, J=9.4, 2.2Hz), 8.74(1H, d, J=2.2Hz), 9.97(1H, s). IR (KBr) 1696, 1524, 1350cm⁻¹.

元素分析値 (C₉H₆NO₄) 計算値: C; 56.55, H; 2.64, N; 7.33. 実測値: C; 56.58, H; 2.82, N; 7.51.

(3) 2-ホルミル-5-ニトロ-1-ベンゾフラン 0.3g(1.57mmol)をテトラヒドロフラン 9mlに溶解させ、室温で(カルボエトキシメチレン)トリフェニルホスホラン 0.57g(1.64mmol)を加えた。1時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製後、減圧乾燥(50°C)し、(E)-3-(5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-プロペン酸エチル 388mgを白色結晶として得た。(収率94.6%)

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ: 1.36(3H, t, J=7.2Hz), 4.30(2H, q, J=7.2Hz), 6.66(1H, d, J=15.8Hz), 7.06(1H, s), 7.56(1H, d, J=15.8Hz), 7.58(1H, d, J=8.4Hz), 8.29(1H, dd, J=8.4, 2.6Hz), 8.53(1H, d, J=2.6Hz).

IR (KBr) 1713, 1530, 1348cm⁻¹.

元素分析値 (C₁₃H₁₁NO₅) 計算値: C; 59.77, H; 4.24, N; 5.36. 実測値: C; 59.82, H; 4.08, N; 5.38.

(4) 実施例159-(3)で得られた(E)-3-(5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-イル)-2-プロペン酸エチル 0.38 g(1.46mmol)をテトラヒドロフラン 8mlに溶解させ、窒素置換した。10%パラジウム炭素 60mgを加え、水素を導入した。室温で4.5時間攪拌後、触媒をろ去し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、得られた結晶(231mg)に酢酸エチルを加えた後、4規定塩化水素酢酸エチル 0.28mlを加え室温で1時間攪拌後、結晶をろ取し酢酸エチルで洗浄した。減圧乾燥(50°C)し、3-(5-アミノ-1-ベンゾフラン-2-イル)プロピオン酸エチル塩酸塩 0.23gを白色結晶として得た。(収率58.6%)

融点 183.1-185.5°C.

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ: 1.70(3H, t, J=7.0Hz), 2.76(2H, t, J=7.0Hz), 3.06(2H, t, J=7.0Hz), 4.08(2H, q, J=7.0Hz), 6.71(1H, s), 7.21(1H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 7.54(1H, d, J=2.2Hz), 7.61(1H, d, J=8.4Hz)

z).

IR (KBr) 3300-2300, 1738, 1582, 1480cm⁻¹.

元素分析値 (C₁₃H₁₆NO₃Cl) 計算値: C; 57.89, H; 5.98, N; 5.19. 実測値: C; 57.97, H; 6.02, N; 5.05.

(5) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸0.35g(0.67mmol)をアルゴン雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド 5mlに溶解させた。氷冷下でトリエチルアミン 0.1ml(0.69mmol)およびクロロギ酸イソブチル 0.1ml(0.77mmol)を加え、同温度で30分攪拌した。実施例159-(4)で得られた3-(5-アミノ-1-ベンゾフラン-2-イル)プロピオン酸エチル塩酸塩 0.18g(0.67mmol)を加えた後、ビリジン 0.087ml(1.08mmol)を滴下した。同温度で2時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:2)で精製し、3-[5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1-ベンゾフラン-2-イル]プロピオン酸エチル 0.45gを無色泡状物質として得た。(収率90.9%)

[\alpha]_D²² = -111.2° (c=0.24, メタノール).

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ: 0.96(3H, s), 1.03(3H, s), 1.25(3H, t, J=7.4Hz), 2.03(3H, s), 2.74(2H, t, J=7.0Hz), 2.83(1H, dd, J=14.0, 6.0Hz), 3.00(1H, d, J=14.4, 7.4Hz), 3.10(2H, t, J=7.0Hz), 3.53(1H, d, J=13.8Hz), 3.62(3H, s), 3.73(1H, d, J=11.0Hz), 3.87(1H, d, J=11.0Hz), 3.89(3H, s), 4.16(2H, q, J=7.4Hz), 4.37-4.48(1H, m), 4.57(1H, d, J=13.8Hz), 6.31(1H, s), 6.38(1H, s), 6.64(1H, d, J=2.2Hz), 6.98(1H, dd, J=7.8, 2.2Hz), 7.08-7.21(3H, m), 7.28-7.40(3H, m), 7.75-7.82(2H, m).

IR (KBr) 1734, 1678, 1480, 1283, 1242cm⁻¹.

元素分析値 (C₃₉H₄₃N₂O₁₀Cl) 計算値: C; 63.71, H; 5.90, N; 3.81. 実測値: C; 63.57, H; 5.70, N; 3.51.

(6) 実施例159-(5)で得られた3-[5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1-ベンゾフラン-2-イル]プロピオン酸エチル 0.24g(0.33mmol)をテトラヒドロフラン 3mlおよびエタノール 1.5mlに溶解させ、室温で2規定塩化水素酢酸ナトリウム水溶液 0.49mlを加えた後、室温で3時間攪拌した。1規定塩酸水溶液を用いて中和後、減圧濃縮し酢酸エチルおよび水を加えて

分液した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル(25ml)-ヘキサン(50ml)で再結晶を行い、減圧乾燥(50°C)し、3-[5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-1-ベンゾフラン-2-イル]プロピオニ酸 0.17gを白色結晶として得た。(収率78.8%)

融点 207.0-209.0°C. $[\alpha]_D^{22} = -123.6^\circ$ (c=0.24, メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d₆) δ : 0.76(3H, s), 0.86(3H, s), 2.65(2H, t, J=7.6Hz), 2.83(2H, d, J=6.2Hz), 2.98(2H, t, J=7.6Hz), 3.03-3.21(2H, m), 3.51(3H, s), 3.68(1H, d, J=13.6Hz), 3.84(3H, s), 4.27-4.40(2H, m), 4.57(1H, brs), 6.11(1H, s), 6.39(1H, d, J=2.2Hz), 6.57(1H, s), 7.06-7.18(3H, s), 7.26(1H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 7.41(1H, d, J=8.4Hz), 7.56(1H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 7.73(1H, d, J=8.4Hz), 7.83(1H, d, J=1.8Hz), 10.04(1H, s).

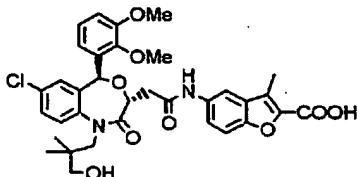
IR (KBr) 3432, 3400-2500, 1740, 1690, 1651, 1530, 1480cm⁻¹.

元素分析値 (C₃₅H₃₇N₂O₉Cl) 計算値: C; 63.20, H; 5.61, N; 4.21. 実測値: C; 63.00, H; 5.60, N; 4.04.

【0190】実施例160

5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸

【化171】



(1) p-ニトロフェノール9.0g(64.70mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド45mlに溶解させ、氷冷下で水素化ナトリウム(60%)3.1g(77.64mmol)を加えた。室温で1時間搅拌後、2-クロロ-3-オキソブタン酸メチル9.35ml(77.64mmol)を滴下し12時間搅拌した。反応液に1規定塩酸水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル(20ml)-ヘキサン(50ml)で再結晶を行い、2-[(4-ニトロフェニル)オキシ]-3-オキソブタン酸メチル5.49gを白色結晶として得た。(収率33.5%)

融点 87.5-88.0°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl₃) δ : 2.00(3H, s), 3.75(3H, s), 7.01(2H, d, J=9.6Hz), 8.22(2H, d, J=9.6Hz).
IR (KBr) 1759, 1734, 1671, 1593, 1508, 1350, 1267cm⁻¹

元素分析値 (C₁₁H₁₁NO₆) 計算値: C; 52.18, H; 4.38, N; 5.53. 実測値: C; 52.25, H; 4.33, N; 5.46.

(2) 実施例160-(1)で得られた2-[(4-ニトロフェニル)オキシ]-3-オキソブタン酸メチル1.0g(3.95mmol)を濃硫酸5mlに溶解させ、室温で12時間搅拌後、40°Cで4時間搅拌した。放冷後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、3-メチル-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル0.48gを淡黄白色結晶として得た。(収率52.0%)

融点 156.0-156.5°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl₃) δ : 2.66(3H, s), 4.02(3H, s), 7.65(1H, d, J=9.2Hz), 8.38(1H, dd, J=9.2, 2.2Hz), 8.61(1H, d, 2.2Hz).

IR (KBr) 1730, 1530, 1343cm⁻¹.

元素分析値 (C₁₁H₉NO₅) 計算値: C; 56.17, H; 3.86, N; 5.96. 実測値: C; 56.16, H; 3.72, N; 6.03.

(3) 実施例160-(2)で得られた3-メチル-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル0.4g(1.70mmol)を酢酸エチル5mlに溶解させ、窒素置換した。10%パラジウム炭素40mgを加え、水素を導入した。室温で1時間搅拌後、触媒をろ去し、減圧濃縮した。得られた残さに酢酸エチルを加えた後、4規定塩化水素酢酸エチル0.43mlを加え室温で1時間搅拌後、結晶をろ取り酢酸エチルで洗浄した。減圧乾燥(50°C)し、5-アミノ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸塩酸塩エチル0.39gを白色結晶として得た。(収率95.1%)

融点 253.0-254.0°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d₆) δ : 2.54(3H, s), 3.91(3H, s), 7.49(1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.72(1H, d, J=2.0Hz), 7.79(1H, d, J=8.8Hz).

IR (KBr) 3300-2300, 1726, 1709, 1595, 1526, 1433cm⁻¹.

元素分析値 (C₁₁H₁₂NO₃Cl) 計算値: C; 54.67, H; 5.00, N; 5.80. 実測値: C; 54.53, H; 5.00, N; 5.92.

(4) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸0.65g(1.24mmol)をアルゴン雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド7mlに溶解させた。氷冷下でトリエチルアミン0.18ml(1.27mmol)およびクロロギ酸イソブチル0.19ml(1.43mmol)を加え、同温度で1時

間攪拌した。実施例160-(3)で得られた5-アミノ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル塩酸塩 0.3g(1.24mmol)を加えた後、ピリジン 0.16ml(1.99mmol)を滴下した。同温度で2時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、5-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル 0.84gを無色泡状物質として得た。(収率94.6%) $[\alpha]_D^{22} = -95.3^\circ$ (c=0.39, メタノール)。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ: 0.97(3H, s), 1.03(3H, s), 2.02(3H, s), 2.55(3H, s), 2.87(1H, dd, J=14.2, 6.2Hz), 3.04(1H, dd, J=14.2, 7.2Hz), 3.55(1H, d, J=13.8Hz), 3.62(3H, s), 3.74(1H, d, J=11.4Hz), 3.88(1H, d, J=11.4Hz), 3.90(3H, s), 3.98(3H, s), 4.40-4.50(1H, m), 4.58(1H, d, J=13.8Hz), 6.32(1H, s), 6.65(1H, d, J=1.8Hz), 6.98(1H, dd, J=7.6, 2.2Hz), 7.11(1H, d, J=7.6Hz), 7.15-7.23(1H, m), 7.27-7.40(3H, m), 7.44(1H, d, J=8.8Hz), 8.01(1H, d, J=2.2Hz), 8.08(1H, s)。

IR (KBr) 3337, 2959, 1721, 1680, 1481cm⁻¹。

元素分析値 (C₃₇H₃₉N₂O₁₀Cl · 0.2H₂O) 計算値: C; 62.52, H; 5.59, N; 3.94. 実測値: C; 62.53, H; 5.61, N; 4.02.

(5) 実施例160-(4)で得られた5-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル0.7g(0.99mmol)をテトラヒドロフラン 7 ml およびエタノール3.5mlに溶解させ、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液 1.48mlを加えた後、室温で2時間攪拌した。放冷後、1規定塩酸水溶液を用いて中和後、減圧濃縮し酢酸エチルおよび水を加えて分液した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル(25ml)へキサン(10ml)で再結晶を行い、減圧乾燥(50°C)し、5-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸 0.49gを白色結晶として得た。(収率76.6%)

融点 175.0-176.5°C. $[\alpha]_D^{22} = -112.3^\circ$ (c=0.14, メタノール)。

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ: 0.77(3H, s), 0.86(3H, s), 2.49(3H, s), 2.86(2H, d, J=7.0Hz), 3.07(1H, d,

J=10.1Hz), 3.17(1H, d, J=10.1Hz), 3.45(3H, s), 3.68(1H, d, J=14.2Hz), 3.84(3H, s), 4.29-4.40(2H, m), 4.56(1H, brs), 6.11(1H, s), 6.40(1H, d, J=2.4Hz), 7.00-7.20(3H, m), 7.48(1H, dd, J=9.2, 2.2Hz), 7.53-7.62(2H, m), 7.74(1H, d, J=9.2Hz), 8.08(1H, d, J=2.0Hz), 10.20(1H, s).

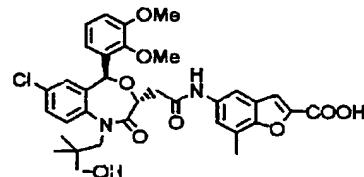
IR (KBr) 3700-2400, 1705, 1690, 1659, 1480cm⁻¹.

元素分析値 (C₃₇H₃₉N₂O₉Cl · H₂O) 計算値: C; 61.03, H; 5.57, N; 4.19. 実測値: C; 61.02, H; 5.39, N; 4.25.

【0191】実施例161

5-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸

【化172】



(1) アルゴン雰囲気下、o-クレゾール 10g (92.47mmol)をアセトニトリル 100ml に溶解させ、室温で塩化マグネシウム 13.2g (138.71mmol)を加えた後、トリエチルアミン 48.3ml (346.77mmol)を滴下した。続いて、バラホルムアルデヒド 20gを加え、加熱還流下で2.5時間攪拌した。放冷後、6規定塩酸水溶液を用いて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1)で精製し、2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド6.08gを淡黄色油状物として得た。(収率48.3%)

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ: 2.27(3H, s), 6.93(1H, t, J=7.4Hz), 7.40(2H, d, J=7.4Hz), 9.88(1H, s), 11.27(1H, s).

IR (KBr) 3500-2600, 1661, 1644cm⁻¹.

(2) 発煙硝酸 (d=1.52) 10mlを氷冷し、実施例161-(1)で得られた2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド 5.5g (40.40mmol)を徐々に滴下した後、同温度で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、2-ヒドロキシ-3-メチル-5-ニトロベンズアルデヒド 2.25gを淡黄色結晶として得た。(収率30.7%)

融点 131.5-133.0°C.

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ: 2.37(3H, s), 8.30(1H, d, J=2.4Hz), 8.42(1H, d, J=2.4Hz), 9.88(1H, s), 11.89(1H, s).

IR (KBr) 3400-2700, 1653, 1624, 1516, 1352cm⁻¹.

元素分析値 (C₈H₇NO₄) 計算値: C: 53.04, H: 3.89,

N: 7.73. 実測値: C: 53.19, H: 3.65, N: 7.75.

(3) 実施例161-(2)で得られた2-ヒドロキシ-3-メチル-5-ニトロベンズアルデヒド 1.0g(5.52mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド 10mlに溶解させ、炭酸カリウム 1.91g(13.80mmol)を加えた。室温でプロモ酢酸エチル0.73ml(6.62mmol)を加え、1時間攪拌後、80°Cで17時間攪拌した。放冷後、水を加えた後に酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、7-メチル-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 0.21gを淡黄色結晶として得た。(収率15.0%)

融点 124.9-125.5°C.

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ: 1.45(3H, t, J=7.4Hz), 2.67(3H, s), 4.48(2H, q, J=7.4Hz), 7.62(1H, s), 8.17(1H, d, J=2.6Hz), 8.46(1H, d, J=2.6Hz).

IR (KBr) 1732, 1717, 1526, 1348, 1296cm⁻¹.

元素分析値 (C₁₂H₁₁NO₅) 計算値: C: 57.83, H: 4.45, N: 5.62. 実測値: C: 57.74, H: 4.29, N: 5.63.

(4) 実施例161-(3)で得られた7-メチル-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 0.4g(1.61mmol)を酢酸エチル 8mlに溶解させ、窒素置換した。10%バラジウム炭素 40mgを加え、水素を導入した。室温で2時間攪拌後、触媒をろ去し、減圧濃縮した。得られた残さに酢酸エチルを加えた後、4規定塩化水素酢酸エチル0.4mlを加え室温で1時間攪拌後、結晶をろ取り酢酸エチルで洗浄した。減圧乾燥(50°C)し、5-アミノ-7-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル塩酸塩 0.38gを白色結晶として得た。(収率91.4%)

融点 256.0-258.0°C.

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ: 1.34(3H, t, J=7.4Hz), 2.54(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.4Hz), 7.30(1H, d, J=1.8Hz), 7.63(1H, d, J=1.8Hz), 7.84(1H, s). IR (KBr) 3200-2300, 1742, 1550cm⁻¹.

元素分析値 (C₁₂H₁₄NO₃Cl) 計算値: C: 56.37, H: 5.52, N: 5.48. 実測値: C: 56.19, H: 5.51, N: 5.59.

(5) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸0.61g(1.17mmol)をアルゴン雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド 6mlに溶解させた。水冷下でトリエチルアミン0.17ml(1.20mmol)およびクロロキ酸イソブチル 0.18ml(1.139mmol)を加え、同温度で1

時間攪拌した。実施例161-(4)で得られた5-アミノ-7-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル塩酸塩 0.3g(1.17mmol)を加えた後、ピリジン 0.15ml(1.88mmol)を滴下した。同温度で2時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル0.81gを無色泡状物質として得た。(収率95.5%)

[α]_D²² = -101.1° (c=0.31, メタノール).

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ: 0.97(3H, s), 1.03(3H, s), 1.43(3H, t, J=7.0Hz), 2.03(3H, s), 2.55(3H, s), 2.85(1H, dd, J=14.2, 6.2Hz), 3.01(1H, dd, J=14.2, 7.0Hz), 3.54(1H, d, J=14.0Hz), 3.62(3H, s), 3.74(1H, d, J=11.0Hz), 3.88(1H, d, J=11.0Hz), 3.90(3H, s), 4.38-4.50(2H, m), 4.57(1H, d, J=14.0Hz), 6.32(1H, s), 6.65(1H, d, J=2.2Hz), 6.99(1H, dd, J=7.8, 2.2Hz), 7.11(1H, d, J=7.6Hz), 7.15-7.25(2H, m), 7.30-7.40(2H, m), 7.45(1H, s), 7.83(1H, s), 7.91(1H, s).

IR (KBr) 3335, 2967, 1732, 1680, 1481, 1287cm⁻¹.

元素分析値 (C₃₈H₄₁N₂O₁₀Cl) 計算値: C: 63.29, H: 5.73, N: 3.88. 実測値: C: 63.02, H: 5.66, N: 3.76.

(6) 実施例161-(5)で得られた5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 0.7g(0.97mmol)をテトラヒドロフラン 3.5mlおよびエタノール 3.5mlに溶解させ、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液 1.46mlを加えた後、室温で1.5時間攪拌した。放冷後、1規定塩酸水溶液を用いて中和後、減圧濃縮し酢酸エチルおよび水を加えて分液した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル(25ml)-ヘキサン(10ml)で再結晶を行い、減圧乾燥(50°C)し、5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸 0.49gを白色結晶として得た。(収率77.2%)

融点 180.7-182.0°C. [α]_D²² = -120.9° (c=0.18, メタノール).

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ: 0.77(3H, s), 0.86(3H,

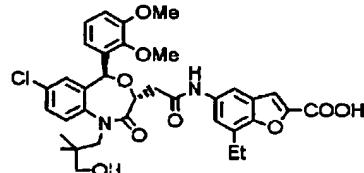
s), 2.46(3H, s), 2.85(2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 3.07(1H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 3.17(1H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 3.52(3H, s), 3.68(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 3.84(3H, s), 4.27-4.39(2H, m), 4.56(1H, brs), 6.12(1H, s), 6.40(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.65(1H, s), 7.74(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.15(1H, s).
IR (KBr) 3700-2300, 1726, 1692, 1655, 1545, 1480 cm^{-1} .

元素分析値 ($\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$) 計算値: C; 62.72, H; 5.42, N; 4.30. 実測値: C; 62.77, H; 5.67, N; 4.02.

【0192】実施例162

5-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-エチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸

【化173】



(1) アルゴン雰囲気下、2-エチルフェノール 10g (81.85mmol) をアセトニトリル100mlに溶解させ、室温で塩化マグネシウム 11.7g (122.78mmol) を加えた後、トリエチルアミン 42.8ml (306.95mmol) を滴下した。続いて、パラホルムアルデヒド 9.49g を加え、加熱還流下で3時間攪拌した。放冷後、6規定塩酸水溶液を用いて酸性とし、不溶物をセライトを用いてろ去後ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、褐色油状物を得た。氷冷した無水酢酸20mlに発煙硝酸($d=1.52$) 3.39ml (81.85mmol) を滴下した後、先に得られた褐色油状物を徐々に滴下した。同温度で2時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗結晶をメタノールで再結晶を行い、3-エチル-2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒド 6.21g を淡黄色結晶として得た。(収率38.9%)

融点 93.5-94.0°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.29(3H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.78(2H, q, $J=7.8\text{Hz}$), 8.30(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.42(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 9.99(1H, s), 11.92(1H, s).

IR (KBr) 3400-2700, 1674, 1618, 1518, 1451, 1360 cm^{-1} .

元素分析値 ($\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4$) 計算値: C; 55.39, H; 4.65, N; 7.18. 実測値: C; 55.28, H; 4.44, N; 7.26.

(2) 実施例162-(1)で得られた3-エチル-2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒド 3.0g (15.37mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド 30mlに溶解させ、炭酸カリウム 4.25g (30.74mmol) を加えた。室温でプロモ酢酸エチル1.97ml (18.45mmol) を加え、1時間攪拌後、80°Cで12時間攪拌した。放冷後、水を加えた後に酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶をメタノールで再結晶を行い、7-エチル-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル1.73gを淡黄色結晶として得た。(収率42.8%)

融点 114.5-115.5°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.42(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.44(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.08(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.47(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.62(1H, s), 8.20(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.47(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

IR (KBr) 1732, 1532, 1348, 1188 cm^{-1} .

元素分析値 ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_6$) 計算値: C; 59.31, H; 4.98, N; 5.32. 実測値: C; 59.31, H; 4.92, N; 5.35.

(3) 実施例162-(2)で得られた7-エチル-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 1.0g (3.80mmol) を酢酸エチル 10mlに溶解させ、窒素置換した。10%パラジウム炭素 100mgを加え、水素を導入した。室温で2時間攪拌後、触媒をろ去し、減圧濃縮した。得られた残さに酢酸エチルを加えた後、4規定塩化水素酢酸エチル 0.95mlを加え室温で1時間攪拌後、結晶をろ取し酢酸エチルで洗浄した。減圧乾燥(50°C)し、5-アミノ-7-エチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル塩酸塩0.93gを白色結晶として得た。(収率90.8%)

融点 242.5-243.0°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30(3H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 1.34(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.94(2H, q, $J=7.8\text{Hz}$), 4.38(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.83(1H, s).

IR (KBr) 3200-2300, 1717, 1580, 1308 cm^{-1} .

元素分析値 ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Cl}$) 計算値: C; 57.89, H; 5.98, N; 5.19. 実測値: C; 58.04, H; 5.97, N; 5.25.

(4) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸1.0g (1.92mmol) をアルゴン雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド 10mlに溶解させた。氷冷下でトリエチルアミン0.27ml (1.96mmol) やびクロロギ酸イソブチル 0.27ml (2.21mmol) を加え、同温度で1時間攪拌した。実施例162-(3)で得られた5-アミノ-7-エチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル塩酸塩 0.52g (1.92mmol) を加えた後、ビリジン 0.25ml (3.08mmol) を滴下した。同温度で2時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、

水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:2)で精製し、5-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-エチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 1.32gを無色泡状物質として得た。(收率93.4%)

$[\alpha]_D^{22} = -92.3^\circ$ (c=0.25, メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 0.96(3H, s), 1.03(3H, s), 1.34(3H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 1.42(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.02(3H, s), 2.85(1H, dd, $J=14.2, 5.8\text{Hz}$), 2.96(2H, q, $J=7.8\text{Hz}$), 3.02(1H, dd, $J=14.2, 7.4\text{Hz}$), 3.54(1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 3.62(3H, s), 3.74(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.88(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 4.34-4.90(3H, m), 4.57(1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 6.32(1H, s), 6.65(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.99(1H, dd, $J=7.4, 1.8\text{Hz}$), 7.11(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.14-7.22(2H, m), 7.30-7.40(2H, m), 7.44(1H, s), 7.86(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.96(1H, s).
 IR (KBr) 2971, 1732, 1680, 1481 cm^{-1} .

元素分析値 ($\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Cl}$) 計算値: C : 63.71, H : 5.90, N : 3.81. 実測値: C : 63.42, H : 5.86, N : 3.75.

(5) 実施例162-(4)で得られた5-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-エチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 1.0g (1.36mmol)をエタノール 20mlに懸濁させ、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液 2mlを加えた後、室温で2時間攪拌した。放冷後、1規定塩酸水溶液 4mlを加えた後、水 12mlを加え、室温で3時間攪拌した。結晶をろ取し水で洗浄後、減圧乾燥(50°C)し、5-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-エチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸 0.85gを白色結晶として得た。(收率93.4%)

融点 188.0-189.0°C. $[\alpha]_D^{22} = -116.9^\circ$ (c=0.13, メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6) δ : 0.77(3H, s), 0.86(3H, s), 1.28(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.78-2.91(4H, m), 3.07(1H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 3.17(1H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 3.52(3H, s), 3.68(1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 3.84(3H, s), 4.27-4.40(2H, m), 4.56(1H, brs), 6.11(1H, s), 6.40(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.05-7.19(3H, m), 7.36(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.56(1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 7.74(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.94(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 10.13(1H, s).

IR (KBr) 3700-2200, 1725, 1694, 1663, 1545, 1478 cm^{-1}

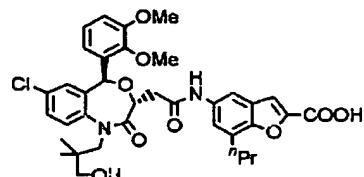
-1.

元素分析値 ($\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) 計算値: C : 61.54, H : 5.75, N : 4.10. 実測値: C : 61.53, H : 5.80, N : 4.08.

【0193】実施例163

5-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-エチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸

【化174】



(1) アルゴン雰囲気下、2-プロピルフェノール10g (73.43mmol)をアセトニトリル 100mlに溶解させ、室温で塩化マグネシウム 10.5g (110.14mmol)を加えた後、トリエチルアミン 38.4ml (275.35mmol)を滴下した。続いて、バラホルムアルデヒド 8.5gを加え、加熱還流下で1.5時間攪拌した。放冷後、6規定塩酸水溶液を用いて酸性とし、不溶物をセライトを用いてろ去した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、2-ヒドロキシ-3-プロピルベンズアルデヒド10.13gを黄色油状物として得た。(收率84.0%)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 0.96(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.56-1.78(2H, m), 2.65(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 6.95(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.34-7.45(2H, m), 9.88(1H, s), 11.27(1H, s).

IR (KBr) 3700-2600, 1653, 1617, 1447 cm^{-1} .

(2) 氷冷した無水酢酸21mlに発煙硝酸(d=1.52) 2.30ml (55.42mmol)を滴下した後、実施例163-(1)で得られた2-ヒドロキシ-3-プロピルベンズアルデヒド 7.0g (42.63mmol)を徐々に滴下した。同温度で2時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1-12:1)で精製し、2-ヒドロキシ-5-ニトロ-3-プロピルベンズアルデヒド 5.9gを淡黄色結晶として得た。(收率66.2%)

融点 69.5-70.0°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.00(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.60-1.80(2H, m), 2.73(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 8.28(1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.43(1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 9.99(1H, s), 11.91

(1H, s).

IR (KBr) 3400-2400, 1661, 1624, 1537, 1447, 1345cm⁻¹.

元素分析値 (C₁₀H₁₁NO₄) 計算値: C; 57.41, H; 5.30, N; 6.70. 実測値: C; 57.46, H; 5.31, N; 6.78. (3) 実施例163-(2)で得られた2-ヒドロキシ-5-ニトロ-3-プロピルベンズアルデヒド 5.9g(28.20mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド 60mlに溶解させ、炭酸カリウム 7.80g(56.41mmol)を加えた。室温でプロモ酢酸エチル3.75ml(33.84mmol)を加え、1時間攪拌後、80°Cで4時間攪拌した。放冷後、水を加えた後に酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶をメタノールで再結晶を行い、5-ニトロ-7-プロピル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 2.84gを淡黄白色結晶として得た。(収率36.3%)

融点 110.6-111.0°C.

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.03(3H, t, J=7.2Hz), 1.45(3H, t, J=7.4Hz), 1.84(2H, m), 3.02(2H, t, J=7.4Hz), 4.47(2H, q, J=7.2Hz), 7.62(1H, s), 8.18(1H, d, J=2.2Hz), 8.47(1H, d, J=2.2Hz).

IR (KBr) 1738, 1530, 1343, 1196cm⁻¹.

元素分析値 (C₁₄H₁₅NO₅) 計算値: C; 60.64, H; 5.45, N; 5.05. 実測値: C; 60.57, H; 5.38, N; 5.09.

(4) 実施例163-(3)で得られた5-ニトロ-7-プロピル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 1.5 g(5.41mmol)を酢酸エチル 15mlに溶解させ、窒素置換した。10%バラジウム炭素 150mgを仕込み、水素を導入した。室温で2時間攪拌後、触媒をろ去し、減圧濃縮した。得られた残さに酢酸エチルを加えた後、4規定塩化水素酢酸エチル 1.35mlを加え室温で1時間攪拌後、結晶をろ取し酢酸エチルで洗浄した。減圧乾燥(50°C)し、5-アミノ-7-プロピル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル塩酸塩 1.5gを白色結晶として得た。(収率97.7%)

融点 200.5-201.5°C.

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ: 0.95(3H, t, J=7.0Hz), 1.34(3H, t, J=7.0Hz), 1.73(2H, m), 2.89(2H, t, J=7.0Hz), 4.38(2H, q, J=7.0Hz), 7.31(1H, d, J=2.2Hz), 7.64(1H, d, J=2.2Hz), 7.84(1H, s).

IR (KBr) 3300-2400, 1719, 1574, 1306cm⁻¹.

元素分析値 (C₁₄H₁₈NO₃Cl) 計算値: C; 59.26, H; 6.39, N; 4.94. 実測値: C; 59.23, H; 6.27, N; 4.92.

(5) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 1.0g(1.92mmol)をアルゴン雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド 10mlに溶解させた。氷冷下でトリエチルアミン 0.27ml(1.96mmol)およびクロロキ酸イソブチル 0.27ml(2.21mmol)を加え、同温度で1時

間攪拌した。実施例163-(4)で得られた5-アミノ-7-プロピル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル塩酸塩 0.55g(1.92mmol)を加えた後、ピリジン 0.25ml(3.08mmol)を滴下した。同温度で2時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-プロピル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 1.33gを無色泡状物質として得た。(収率92.3%)

[α]_D²² = -98.3° (c=0.25, メタノール).

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 0.96(3H, s), 0.99(3H, t, J=7.0Hz), 1.03(3H, s), 1.42(3H, t, J=7.4Hz), 1.77(2H, m), 2.02(3H, s), 2.80-2.95(3H, m), 3.02(1H, d, d, J=14.2, 7.2Hz), 3.63(1H, d, J=14.0Hz), 3.62(3H, s), 3.74(1H, d, J=11.4Hz), 3.90(3H, s), 4.36-4.50(3H, m), 4.57(1H, d, J=14.0Hz), 6.31(1H, s), 6.65(1H, d, J=1.8Hz), 6.98(1H, dd, J=7.8, 1.8Hz), 7.11(1H, d, J=7.8Hz), 7.16-7.23(2H, m), 7.30-7.40(2H, m), 7.44(1H, s), 7.86(1H, s, J=2.2Hz), 7.95(1H, s).

IR (KBr) 3335, 2967, 1732, 1680, 1481, 1287cm⁻¹.

元素分析値 (C₄₀H₄₅N₂O₁₀Cl) 計算値: C; 64.12, H; 6.05, N; 3.74. 実測値: C; 63.95, H; 6.06, N; 3.69.

(6) 実施例163-(5)で得られた5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-プロピル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 1.0g(1.34mmol)をテトラヒドロフラン 4mlおよびエタノール 4mlに溶解させ、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液 2mlを加えた後、室温で1.5時間攪拌した。放冷後、1規定塩酸水溶液を用いて中和後、減圧濃縮し酢酸エチルおよび水を加えて分液した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル(60ml)-ヘキサン(30ml)で再結晶を行い、減圧乾燥(50°C)し、5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-7-プロピル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸 0.79gを白色結晶として得た。(収率87.5%)

融点 198.5-199.5°C. [α]_D²² = -97.5° (c=0.28, メタノール).

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ: 0.77(3H, s), 0.86(3H,

元素分析値 ($C_{14}H_{18}N_2O_3Cl$) 計算値: C; 59.26, H; 6.39, N; 4.94. 実測値: C; 59.29, H; 6.32, N; 5.00.

(5) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 1.0g(1.92mmol)をアルゴン雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド 10mlに溶解させた。氷冷下でトリエチルアミン 0.27ml(1.96mmol)およびクロロギ酸イソブチル 0.27ml(2.21mmol)を加え、同温度で1時間攪拌した。実施例164-(4)で得られた5-アミノ-4,6,7-トリメチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 塩酸塩 0.55g(1.92mmol)を加えた後、ピリジン 0.25ml(3.08mmol)を滴下した。同温度で2時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4,6,7-トリメチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 1.21gを無色泡状物質として得た。(收率84.0%)

$[\alpha]_D^{22} = -116.2^\circ$ (c=0.18, メタノール).

1H -NMR(200MHz, $CDCl_3$) δ : 0.97(3H, s), 1.04(3H, s), 1.43(3H, t, $J=7.2Hz$), 2.04(3H, s), 2.22(3H, s), 2.34(3H, s), 2.46(3H, s), 2.90(1H, dd, $J=14.2, 4.8Hz$), 3.16(1H, dd, $J=14.2, 7.8Hz$), 3.56(1H, d, $J=13.8Hz$), 3.63(3H, s), 3.73(1H, d, $J=11.0Hz$), 3.88(1H, d, $J=11.0Hz$), 3.90(3H, s), 4.35-4.62(4H, m), 6.32(1H, s), 6.67(1H, d, $J=2.2Hz$), 7.00(1H, dd, $J=7.6, 2.2Hz$), 7.10-7.24(2H, m), 7.30-7.39(2H, m), 7.48-7.53(2H, m).

IR (KBr) 3227, 2965, 1732, 1678, 1481cm⁻¹.

元素分析値 ($C_{20}H_{25}N_2O_10Cl$) 計算値: C; 64.12, H; 6.05, N; 3.74. 実測値: C; 63.88, H; 6.07, N; 3.82.

(6) 実施例164-(5)で得られた5-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4,6,7-トリメチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 0.9g(1.20mmol)をテトラヒドロフラン 4.5mlおよびエタノール 4.5mlに懸濁させ、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液 1.8mlを加えた後、室温で1.5時間攪拌した。放冷後、1規定塩酸水溶液 3.6mlを加えた後、水 5.4mlを加え、室温で2時間攪拌した。結晶をろ取りし水で洗浄後、減圧乾燥(50°C)し、5-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロ

ピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4,6,7-トリメチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸0.72gを白色結晶として得た。(收率87.6%)

m.p. 246.0-248.0°C.

$[\alpha]_D^{22} = -127.5^\circ$ (c=0.30, メタノール).

1H -NMR(200MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.78(3H, s), 0.87(3H, s), 2.15(3H, s), 2.28(3H, s), 2.39(3H, s), 2.83-2.93(2H, m), 3.00-3.21(2H, m), 3.53(3H, s), 3.67(1H, d, $J=14.2Hz$), 3.85(3H, s), 4.28-4.42(2H, m), 4.59(1H, brs), 6.13(1H, s), 6.40(1H, s), 7.10-7.27(3H, m), 7.45-7.60(1H, m), 7.63-7.75(2H, m), 9.49(1H, s).

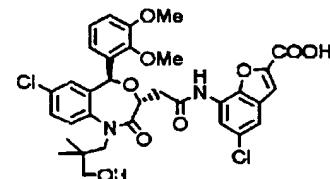
IR (KBr) 3700-2300, 1719, 1647, 1481cm⁻¹.

元素分析値 ($C_{36}H_{39}N_2O_9Cl \cdot 1.6H_2O$) 計算値: C; 61.07, H; 6.01, N; 3.96. 実測値: C; 60.67, H; 5.98, N; 4.36.

【0195】実施例165

7-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-4,6,7-トリメチル-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸

【化176】



(1) -10°Cに冷却した無水酢酸30mlに発煙硝酸(d=1.52) 5.4ml(124.55mmol)を滴下した後、5-クロロサリチルアルデヒド15g(95.80mmol)を徐々に加えた。同温度で2時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残さ(12.9g)をアルゴン雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド 50mlに溶解させ、炭酸カリウム 17.7g(128.00mmol)を加えた。室温でプロモ酢酸エチル7.8ml(70.40mmol)を加え、1時間攪拌後、80°Cで17時間攪拌した。放冷後、水を加えた後に酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶をメタノールで洗浄後、減圧乾燥し、5-クロロ-7-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 2.3gを淡黄白色結晶として得た。(收率8.9%(2工程))

融点 111.0-111.5°C.

1H -NMR(200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.46(3H, t, $J=7.4Hz$), 4.49(2H, q, $J=7.4Hz$), 7.59(1H, s), 8.00(1H, d, $J=2.2$

Hz), 8.29(1H, d, J=2.2Hz).

IR (KBr) 1721, 1572, 1539, 1352, 1318, 1190cm⁻¹.

元素分析値 (C₁₁H₈NO₃Cl) 計算値: C; 49.00, H; 2.9, N; 5.19. 実測値: C; 48.91, H; 2.75, N; 5.22. (2) 実施例165-(1)で得られた5-クロロ-7-ニトロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル 0.7g(2.60mmol)を酢酸エチル 10mlに溶解させ、窒素置換した。10%パラジウム炭素 70mgを加え、水素を導入した。室温で7時間攪拌後、触媒をろ去し、4規定塩化水素酢酸エチル 0.65mlを加え室温で1時間攪拌後、結晶をろ取し酢酸エチルで洗浄した。減圧乾燥(50°C)し、7-アミノ-5-クロロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル塩酸塩 0.58gを白色結晶として得た。(収率80.8%)

融点 179.5-180.5°C.

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ: 1.33(3H, t, J=6.8Hz), 4.36(2H, q, J=6.8Hz), 6.72(1H, d, J=1.8Hz), 6.96(1H, d, J=1.8Hz), 7.61(1H, s).

IR (KBr) 3600-1900, 1721, 1705, 1574, 1304, 1196cm⁻¹.

元素分析値 (C₁₁H₁₁NO₃Cl₂ · 0.4H₂O) 計算値: C; 46.63, H; 4.20, N; 4.94. 実測値: C; 46.91, H; 4.29, N; 4.97.

(3) 実施例1-(1)で得られた(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 0.85g(1.63mmol)をアルゴン雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド 8.5mlに溶解させた。

氷冷下でトリエチルアミン0.23ml(1.66mmol)およびクロロキ酸イソブチル 0.24ml(1.87mmol)を加え、同温度で1時間攪拌した。実施例165-(2)で得られた7-アミノ-5-クロロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル塩酸塩0.45g(1.63mmol)を加えた後、ビリジン 0.21ml(2.61mmol)を滴下した。同温度で2時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル(20ml)へキサン(40ml)より再結晶を行い、7-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]-5-クロロ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸 0.74gを白色結晶として得た。(収率quant)

融点 179.2-180.2°C. [α]_D²² = -139.8° (c=0.25, メタノール).

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ: 0.77(3H, s), 0.86(3H, s), 2.98-3.20(4H, m), 3.52(3H, s), 3.69(1H, d, J=14.6Hz), 3.84(3H, s), 4.29-4.41(2H, m), 4.56(1H, br s), 6.12(1H, s), 6.40(1H, d, J=2.2Hz), 7.00-7.16(3H, m), 7.50-7.60(2H, m), 7.65(1H, s), 7.74(1H, d, J=8.8Hz), 8.02(1H, d, J=1.8Hz), 10.60(1H, s).

IR (KBr) 3500-2300, 1732, 1705, 1651, 1530, 1483, 1291cm⁻¹.

元素分析値 (C₃₃H₃₂N₂O₉Cl₂ · AcOEt) 計算値: C; 58.50, H; 5.31, N; 3.69. 実測値: C; 58.40, H; 5.33, N; 3.81.

【0196】製剤例

本発明でいう式(I)の化合物を有効成分として含有する高脂血症剤は、たとえば、次の様な処方によって製造することができる。

1. カプセル剤

(1) 3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸 1.0mg

(2) ラクトース	90 mg
(3) 微結晶セルロース	70 mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	10 mg
1 カプセル	180 mg

(1), (2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカ

プセルに封入する。

2. 錠剤

(1) 3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸	10 mg
(2) ラクトース	35 mg
(3) コーンスター	150 mg
(4) 微結晶セルロース	30 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	5 mg
1 錠	230 mg

(1), (2), (3), (4)の2/3および(5)の1/2を混和後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒

に加えて錠剤に加圧成形する。

3. 注射剤

(1) 3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸	10 mg
(2) イノシット	100 mg
(3) ベンジルアルコール	20 mg
1 アンプル	130 mg

(1), (2), (3)を全量2mlになるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに封入する。全工程は無菌状態で行う。

【0197】実験例1

スクアレン合成酵素阻害活性

測定法

スクアレン合成酵素阻害活性は後述の調製法に従って得た酵素液を使用して次のように測定された。すなわち、 $5\mu\text{M}$ [1-3H] ファルネシルピロリン酸 (比活性 $25\mu\text{Ci/mole}$)、 1mM の NADPH (還元型ニコチンアミドアデニジヌクレオチドリン酸)、 5mM の MgCl_2 、 6mM のグルタチオン、 100nM のリン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4) 及び被験薬剤 (水溶液又は DMSO 溶液として添加) を含む溶液 (全量 $50\mu\text{l}$) に、下記の調製法に従って調製した酵素液 (蛋白質 $0.8\mu\text{g}$) を添加し、 37°C で 45 分間反応させた。 $150\mu\text{l}$ のクロロホルム・メタノール (1:2) 混液を添加して反応を停止させ、ついで $50\mu\text{l}$ のクロロホルム及び $50\mu\text{l}$ の 3N 水酸化ナトリウム溶液を添加した。スクアレンを主成分とした反応生成物を含むクロロホルム層 (下層) $50\mu\text{l}$ とトルエン系液体シンチレータ 3ml を混合

化合物番号(実験例番号)

し、液体シンチレーションカウンターでその放射活性を測定した。スクアレン合成酵素阻害活性は、クロロホルム層へ取り込まれる放射活性を 50% 阻害する濃度 (IC₅₀、モル濃度(M)) で示した。結果を [表1] に示す。

【0198】ヒト酵素液の調製

10% 牛胎児血清を含むダルベッコ改変イーグル培地で培養 (37°C 、5% CO_2 存在下) し、得られたヒト肝癌細胞 HepG2 (約 1×10^9 cells) を 10ml 氷冷緩衝液 (100mM リン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4)、 30mM ニコチンアミド、 2.5mM の MgCl_2) に懸濁液、超音波処理 (30秒間、2回) によって細胞を破碎した。得られたソニケートより $10000 \times g$ で 20 分間 (4°C) 遠心分離した。得られた上清をさらに $105000 \times g$ で 90 分間 (4°C) 遠心分離し、次いで沈査を氷冷 100mM リン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4) に懸濁後、再度 $105000 \times g$ で 90 分間 (4°C) 遠心分離した。これを氷冷 100mM リン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4) に懸濁 (蛋白濃度約 4mg/ml) し、これを酵素液とした。

【表1】

阻害活性 (IC₅₀、 $10-9\text{ M}$)

18	10
23	99
24	170
26	25
30	9.1
35	120
37	94
53	40
55	16
60	50
61	21
64	37

【0199】上記結果から明らかなように、本発明化合物はすぐれたスクワレン合成酵素阻害活性を有する。

【0200】

【発明の効果】本発明の化合物は、スクアレン合成酵素

阻害作用、コレステロール低下作用、トリグリセライド低下作用を有し、脂質低下剤として高脂血症の予防・治療剤として有用であり、また動脈硬化症等の予防・治療にも有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7 識別記号
C 07 D 417/12

F I (参考)
C 07 D 417/12

(72) 発明者 兎澤 隆一
茨城県つくば市春日1丁目7番地9 武田
春日ハイツ1102号

F ターム(参考) 4C056 AA03 AB01 AC03 AD03 AE02
AF05 FA09 FA14 FB05 FC01
FC04
4C063 CC57 CC62 CC75 CC76 CC92
DD06 DD12 DD57 EE01
4C086 AA01 AA03 AA04 BC75 GA02
GA07 GA08 GA10 MA04 NA14
ZC20 ZC33

THIS PAGE BLANK (USPTO)